

l IV

**UNTERSUCHUNGEN
ZUR KLINISCHEN VERTRÄGLICHKEIT UND
PHARMAKOKINETIK EINES
NEUEN AMINOGLYCOSID-ANTIBIOTIKUMS
(SISOMICIN)**

Werner Friedrich Kriener

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Anästhesieabteilung
(Leiter: Prof. Dr. A. D o e n i c k e)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. H o l l e

UNTERSUCHUNGEN ZUR KLINISCHEN VERTRÄGLICHKEIT
UND PHARMAKOKINETIK EINES NEUEN AMINOGLYCOSID -
ANTIBIOTIKUMS (SISOMICIN)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig - Maximilians - Universität zu
München

vorgelegt von
Werner Friedrich Kriener
aus
Dingolfing

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 1976

Mein besonderer Dank gilt:

meinem Doktorvater

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke

dem Koreferenten

Herrn Prof. Dr. F. Holle

dem Leiter der klinischen Forschung der Bayer AG

Herrn Dr. med. Gerd Gruenwaldt

VERZEICHNIS DER ABHANDLUNGEN

INHALT

I. Einleitung	1
II. Die Entwicklung der deutschen Literatur	10
III. Die deutsche Literatur im Ausland	25
IV. Die deutsche Literatur in der Gegenwart	40
V. Die deutsche Literatur in der Zukunft	55
VI. Die deutsche Literatur in der Welt	70
VII. Die deutsche Literatur in der Geschichte	85
VIII. Die deutsche Literatur in der Philosophie	100
IX. Die deutsche Literatur in der Kunst	115
X. Die deutsche Literatur in der Wissenschaft	130
XI. Die deutsche Literatur in der Politik	145
XII. Die deutsche Literatur in der Religion	160
XIII. Die deutsche Literatur in der Ethik	175
XIV. Die deutsche Literatur in der Psychologie	190
XV. Die deutsche Literatur in der Pädagogik	205
XVI. Die deutsche Literatur in der Medizin	220
XVII. Die deutsche Literatur in der Naturwissenschaft	235
XVIII. Die deutsche Literatur in der Technik	250
XIX. Die deutsche Literatur in der Wirtschaft	265
XX. Die deutsche Literatur in der Sozialwissenschaft	280

Gewidmet meinen Eltern

I. Einleitung	1
II. Die Entwicklung der deutschen Literatur	10
III. Die deutsche Literatur im Ausland	25
IV. Die deutsche Literatur in der Gegenwart	40
V. Die deutsche Literatur in der Zukunft	55
VI. Die deutsche Literatur in der Welt	70
VII. Die deutsche Literatur in der Geschichte	85
VIII. Die deutsche Literatur in der Philosophie	100
IX. Die deutsche Literatur in der Kunst	115
X. Die deutsche Literatur in der Wissenschaft	130
XI. Die deutsche Literatur in der Politik	145
XII. Die deutsche Literatur in der Religion	160
XIII. Die deutsche Literatur in der Ethik	175
XIV. Die deutsche Literatur in der Psychologie	190
XV. Die deutsche Literatur in der Pädagogik	205
XVI. Die deutsche Literatur in der Medizin	220
XVII. Die deutsche Literatur in der Naturwissenschaft	235
XVIII. Die deutsche Literatur in der Technik	250
XIX. Die deutsche Literatur in der Wirtschaft	265
XX. Die deutsche Literatur in der Sozialwissenschaft	280

Inhaltsverzeichnis

=====

A Einleitung

- I. Problemstellung
- II. Hinweis auf Prüfungsmethoden der modernen Pharmakologie
- III. Ziel der Untersuchungen

B Material

- I. Sisomicin
- II. Gentamicin

C Methodik

- I. Prüfklinik und Untersuchungslaboratorien
- II. Versuch 1
 1. Art des Tests
 2. Auswahl der Probanden
 3. Gewinnung des Untersuchungsmaterials
 4. Voruntersuchungen und Untersuchungen zur Verträglichkeitsfrage
 5. Verlaufsuntersuchungen nach Injektion der Prüfsubstanz
 6. EKG-Untersuchungen
 7. EEG-Untersuchungen
 8. Audiometrie-Untersuchungen
 9. Mikrobiologische Untersuchungsmethoden

C - Fortsetzung

III. Versuch 2

1. Art des Tests
2. Auswahl der Probanden
3. Gewinnung des Untersuchungsmaterials
4. Voruntersuchungen und Untersuchungen zur Verträglichkeitsfrage
5. Verlaufsuntersuchungen nach Injektion der Prüfsubstanz
6. Mikrobiologische Untersuchungsmethoden
7. Biometrische Methodik

D Ergebnisse

I. Versuch 1

1. Klinische Ergebnisse
 1. Probanden
 2. Gewicht/Dosis Relation
 3. Lokal-Befunde, am Ort der Injektion
 4. Subjektive Beschwerden
 5. Klinische Allgemeinbefunde
 6. Kreislaufverhalten
 7. Körpertemperatur
2. Ergebnisse der EKG-Untersuchungen
3. Ergebnisse der EEG-Untersuchungen
4. Ergebnisse der Audiometrie - Untersuchungen
5. Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen

D - Fortsetzung

II. Versuch 2

1. Klinische Ergebnisse

1. Probanden
2. Gesamtdosen und Injektionsvolumina
3. Subjektive Angaben zur Verträglichkeit
4. Klinische Allgemeinbefunde
5. Orientierende Vestibularisprüfungen

2. Serumkonzentrationen und Urinausscheidung

1. Meßwerte
2. Vergleich der Probandengruppen
3. Serumspiegel
4. Harnausscheidung in recovery (%)
5. Multivariate Analyse
6. Ergebnisse der Compartment - Analyse

E Diskussion

I. Versuch 1

II. Versuch 2

III. Vergleich mit vergangener pilot-study und crossover-study

IV. Kritik der Methode

V. Lücken der Arbeit

VI. Aussichten und Anregungen für weitere Untersuchungen

F Zusammenfassung

A Einleitung =====

Sisomicin ist ein neues Aminoglycosid-Antibiotikum, das aus einer neuen Art von *Micromonospora*, *M. inyoensis* gewonnen wird.

Es handelt sich im wesentlichen um eine Einzelkomponente, sie ähnelt weitgehend dem Gentamicin C_{1A} einer Komponente des Gentamicin-Komplexes (C_1 , C_{1A} , C_2).

In vitro hat dieses neue Antibiotikum ein dem Gentamicin ähnliches Wirkungsspektrum gegen gramnegative Keime, es ist jedoch wirksamer gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus*. (1)

Gentamicinresistente Stämme sind im allgemeinen auch gegen Sisomicin resistent, es besteht jedoch keine komplette Kreuzresistenz. In Anwesenheit von Serum scheint Sisomicin eine größere bakterizide Aktivität als Gentamicin zu besitzen. (2)

In vivo (Überlebensrate von Mäusen) zeigte Sisomicin gegenüber Gentamicin eine 2 bis 4 mal höhere Wirksamkeit. (3)

Die LD_{50} an Mäusen, Ratten und Meerschweinchen beträgt für Sisomicin $1/2$ bis $3/4$ der für Gentamicin ermittelten Werte.

Im Vergleich zu Gentamicin wurde an Katzen eine um etwa 30 % höhere Vestibularistoxizität von Sisomicin gefunden, Untersuchungen der Ototoxizität an Meerschweinchen zeigten jedoch eine etwas geringere Toxizität von Sisomicin. Beim Vergleich der zu erwartenden therapeutischen Dosen war Sisomicin in diesen Experimenten auch weniger ototoxisch als Kanamycin. Untersuchungen an Ratten und Katzen ergaben eine geringfügig höhere Nephrotoxizität für Sisomicin im Vergleich zu Gentamicin. An Hunden waren keine verwertbaren Unterschiede zwischen Gentamicin und Sisomicin hinsichtlich der nierenschädigenden Wirkung festzustellen. (4)

Aufgrund der besseren antimikrobiellen Wirksamkeit gegen *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa*, die immer noch zu den lebensbedrohenden Problembakterien gehören und oft resistent gegenüber den bisher vorhandenen Antibiotika sind, soll Sisomicin als parenteral anwendbares Antibiotikum klinisch geprüft werden.

Bei früheren Prüfungsverfahren der Arzneimittel ging man nach den Tierversuchen zum Test am kranken Patienten über. Hierbei legte man besonderen Wert auf die Erforschung der pharmakologischen und toxikologischen Wirkung. Heute wird zunächst, um die Gefahren zu vermeiden, die die frühere Methode mit sich brachte, das Pharmakon an gesunden Probanden im Hinblick auf Verträglichkeit und Pharmakokinetik getestet. Die Kenntnis der Kinetik, also der erreichbaren Serumsspiegel und Ausscheidungsraten, der Verteilung und eventuellen Kumulation, Addition oder Podenzierung eines neuen Arzneimittels, ist entscheidend für die Aussage über Wirkungen, Nebenwirkungen und therapeutische Breite. Erst nach erfolgreichen Abschluß dieser Untersuchungen, darf man ein neues Pharmakon kranken Patienten zum Zweck der Prüfung applizieren. Eine vorangegangene pilot-study der Fa. Bayer ergab, daß nach einmaliger intramuskulärer Applikation von 0,5 mg Sisomicin pro Kilo Körpergewicht keine sicher verwertbaren Änderungen des hämopoetischen Systems, der Urinzusammensetzung und der biochemischen Serumbefunde zu beobachten waren.

Bei einem ersten intraindividuellen Vergleich von Sisomicin und Gentamicin wurden für Sisomicin im Durchschnitt etwa 20 % höhere Serumspegel gefunden. (5) Ziel dieser Arbeit war es nun, klinische Verträglichkeit und Pharmakokinetik nach intramuskulärer Injektion höherer Dosen von Sisomicin (bis zu 2.0 mg pro Kilo Körpergewicht) zu prüfen, sowie im Anschluß daran einen Vergleichstest zwischen Sisomicin und Gentamicin aufzuzeigen, der nach der gleichen Prüfungsmethode durchgeführt wurde.

Gleichzeitig wurden hämatologische und biochemische Laboruntersuchungen ausgeführt, welche Gegenstand der Doktorarbeit meines Kollegen W. Goldmann sind.

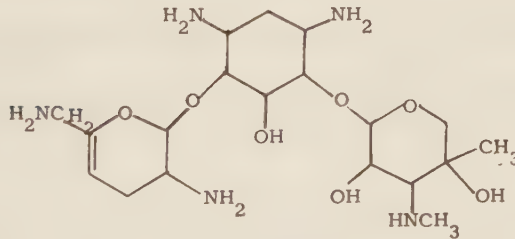
B M a t e r i a l

=====

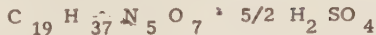
I. Sisomicin

Sisomicin ist ein neues, wasserlösliches Aminoglycosid-Antibiotikum, das von der Schering Corporation, Bloomfield, New Jersey, aus der Fermentationsbrühe von *Micromonospora inyoensis* isoliert wurde.

Der Hauptkomponente wird folgende Strukturformel zugeschrieben:



Der Wirkstoff liegt als Sulfat vor:



Molekulargewicht : 692,4

Chemische Kurzbezeichnung:

Sisomicin (USAN, JAMA 219, 613, 1972 / WHO - Chronicle 1971, 143)

Weitere, inzwischen aufgegebene Bezeichnung:

Rickamycin, Antibiotic 6640, BAY c 8990, SCH 13475

Systematische Bezeichnungen:

0-2. 6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-glycero-hex-4-enopyranosyl-
(1-4)-0-3-deoxy-4-c-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-
(1-6)-2-deoxy-D-streptamine. (5)

Die Prüfung wurde mit Ampullen der Partie K 1/72 durchgeführt.
Es handelt sich dabei um Ampullen zu 2 ml die 25 mg Sisomicin / 1 ml.
= 50 mg Sisomicin / Ampulle (als Base berechnet in Form des Sulfats)
enthalten.

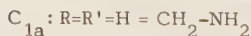
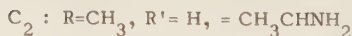
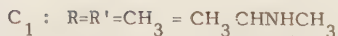
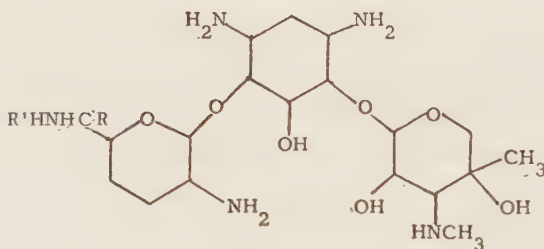
II. Gentamicin

Gentamicin wurde in Form der handelsüblichen Refobacin[®] - Ampullen
der Firma Merck, Darmstadt, verwendet.

Eine Ampulle enthält :

40 mg Gentamicin (entsprechend 66,7 mg Gentamicin - Sulfat) pro 1 ml.
(Chargen Nr. H 3492124)

Der Hauptkomponente von Gentamicin wird folgende Strukturformel zuge-
schrieben: (6)



C M e t h o d i k
=====

I. Prüfkllinik und Untersuchungslaboratorien

Die Prüfung wurde vom 21.2. - 18.5.1972 an der Anaesthesie-Abteilung der Chirurgischen Universitätspoliklinik in München, unter der Leitung von Prof. Dr. A. Doenicke und Dr. Kalmar durchgeführt.

Die pharmakokinetische Auswertung erfolgte gleichzeitig in Institut für Mikrobiologie der Bayer AG, Wuppertal - Elberfeld (Dr. Scheer) und im Institut für Mikrobiologie der Schering Corporation - Bloomfield/USA (Dr. Weinstein).

Die Serum- und Urinkonzentrationen wertete das Institut für Dokumentation und Biochemie der Bayer AG (Dr. Boehme / Priv. Doz. Fink) statistisch aus.

Die Anlage des Prüfplans und die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der klinischen Forschung der Bayer AG (Dr. Grünwaldt).

II. Versuch 1

1. Art des Tests

In einem intraindividuellen Vergleich sollten Verträglichkeit und Kinetik nach intramuskulärer Injektion ansteigender Dosierungen untersucht werden.

8 Probanden erhielten im Abstand von einer Woche

- zunächst: 0,5 mg / kg KG Sisomicin, intragluteal links,
- dann : 1,0 mg / kg KG Sisomicin, intragluteal rechts,
- schließl.: 2,0 mg / kg KG Sisomicin, intragluteal links.

Die nächst höhere Dosis sollte nur bei einwandfreier Verträglichkeit der vorangehenden verabfolgt werden.

2. Auswahl der Probanden

Ausgewählt wurden männliche Probanden, deren Gesundheitszustand keinen der zu messenden Parameter beeinträchtigte. Größe und Gewicht sollten im Normbereich liegen.

Die Probanden wurden über den vorgesehenen Versuch voll informiert.

Ausgeschlossen wurden:

1. Probanden, bei denen ein Nieren-, Leber-, Kreislauf- oder ein anderes Leiden vorlag, das die Beurteilung der gemessenen Parameter erschwert oder unmöglich gemacht hätte.
2. Probanden mit allergischer Reaktionslage oder mit vorausgegangener Cochlearis - bzw. Vestibularisfunktionsstörung.
3. Probanden, die innerhalb des letzten Jahres aminoglycosidhaltige Antibiotika (wie Gentamicin, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin), streptomycinähnliche Antibiotika oder andere ototoxisch wirkende Substanzen erhalten hatten, oder die zur Zeit der Untersuchung mit Antibiotika oder Chemotherapeutika behandelt wurden.

3. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

1. Blutproben

Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen erfolgten vor Injektion, sowie 1/2, 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden nach der Injektion von Sisomicin.

2. Urinproben

Zur Messung der Urinausscheidung von Sisomicin wurden Harnproben in folgenden Sammelperioden gewonnen:

Vor Injektion, sowie 0 - 4, 4 - 8, 8 - 24 Stunden nach Injektion.

4. Voruntersuchungen und Untersuchungen zur Verträglichkeitsfrage

1. Anamnese,

insbesondere im Hinblick auf Nierenkrankheiten und allergische Reaktionslage, ergänzt durch spezielle Fragen zur Gehör- und Vestibularisfunktion.

2. Eingehende klinische Untersuchung mit Beurteilung von:

AZ, EZ, Haut und Schleimhäuten, Augen, Ohren, Nase, Mundhöhle, Hals, Lunge, Herz, Puls, RR, Abdomen, Wirbelsäule, Gefäße, Extremitäten, Reflexe, Sensebilität, Koordination, Gang, Vegetativum, Psyche.

3. Audiometrie

4. EKG (Standardableitung)

5. EEG (Standardableitung)

6. Sonstige Untersuchungen

Hämatologische Untersuchungen und biochemische Serumuntersuchungen, sowie Urinuntersuchungen.

5. Verlaufsuntersuchungen nach Injektion der Prüfsubstanz

1. Jeweils am Tag der Injektion von Sisomicin:

- a) Klinische Beobachtung:
Zur Erfassung von Lokal- und Allgemeinreaktionen und subjektiven Beschwerden (ständig während der ersten 1/2 Stunde p.i., dann nach 1, 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden).
- b) Puls- und Blutdruckmessung:
(nach 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden)
- c) Temperaturmessung:
(nach 1 und 24 Stunden)
- d) Nystagnus, Romberg:
(nach 1/2, 1, 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden)

2. Jeweils 24 Stunden nach jeder Injektion:

Eingehende klinische Untersuchung (wie unter C II. 4.)

3. Jeweils 48 Stunden nach jeder Injektion:

- a) EKG (Standardableitung)
- b) EEG (Standardableitung)
- c) Erstes Kontrollaudiogramm
(nur nach der dritten Injektion)

4. Drei Wochen nach der dritten Injektion:

Zeitiges Kontrollaudiogramm

Für den Fall das bei einer der o.g. Untersuchungen ein gegenüber der Vorbeobachtung abweichender Befund auftrat, waren zusätzliche Untersuchungen vorgesehen.

6. Methodik der EKG-Untersuchungen

EKG-Standardableitungen wurden 4 bis 5 Tage vor der 1. und 2 bis 11 Tage nach der 3. Injektion von Sisomicin an der Universitätspoliklinik München vorgenommen und in Zusammenarbeit mit Dr. Kalmar, Chirurgische Abteilung der o.g. Klinik ausgewertet.

7. Methodik der EEG-Untersuchungen

Die Elektroencephalogramme wurden 4 bis 8 Tage vor der 1. und 1bis 10 Tage nach der 3. Injektion von Sisomicin im EEG - Labor der Universitätspoliklinik München abgeleitet und von Prof. Kugler, Universitätsnervenklinik München, ausgewertet.

8. Methodik der Audiometrie-Untersuchungen

Im Rahmen der Studie wurden von jedem Probanden 3 Atlasaudiogramme an der HNO-Klinik der Universität München abgeleitet, und zwar:

4 bis 5 Tage vor der Injektion,
1 bis 5 Tage nach der Injektion, sowie
22 bis 30 Tage nach der 3. Injektion

Hierbei wurde die Hörfähigkeit des rechten und linken Ohres in Dezibel für die Frequenzen von 64 bis 11 584 Hz bestimmt.

Die Beurteilung erfolgte durch Frau Priv. Doz. Dr. Baldus, HNO-Klinik der Universität München.

9. Mikrobiologische Untersuchungsmethoden

Die Konzentrationsbestimmungen im Serum und Urin wurden nach: "Standard Procedure for the Microbiological Assay of SCHBAY 13475 in Serum" und "Standard Procedure for the Microbiological Assay of SCHBAY 13475 Substance, Pharmaceutical Dosage Forms and Urine", nach einer Ausarbeitung der Firma Schering Corp. Bloomfield/USA, durchgeführt.

Nach dieser Vorschrift werden die Bestimmungen mit Testblättchen ($\varnothing$ 12,7 mm) in Petrischalen auf Antibiotic Medium Nr. 11 gegen *Staph. aureus* ATCC 6538 P durchgeführt. Für jede Probe müssen mindestens 6 Einzelbestimmungen im Vergleich zu je 6 Referenzpunkten (1 mcg/ml) auf insgesamt 3 Platten angelegt werden.

Verdünnungen sind erforderlich, da nur gemessene Werte um 1 mcg/ml zur Auswertung kommen. Der Standard für die Serumbestimmungen (0,5 - 0,75 - 1,0 - 1,5 - 2,0 mcg/ml) wurde in gepooltem Humanserum, der Standard für die Urinbestimmungen (0,64 - 0,8 - 1,0 - 1,25 - 1,56 mcg/ml) in Phosphatpuffer (pH 8,0) durchgeführt.

In den Laboratorien der Schering Corp. wurde für die Erarbeitung der Standardkurve reines Sisomicinsulfat in Substanz verwendet, während bei Bayer die in der Prüfung eingesetzten Injektionslösungen von Sisomicin der Partie K 1/72 verwendet wurden.

Ohne Vordiffusion erfolgte die Bebrütung bei 37 °C über 18 Stunden. Bis zur Bearbeitung wurden die Serum- und Urin-Proben im Tiefkühlschrank bei - 25 °C aufbewahrt. Ein einmaliges Auftauen und Wiedereinfrieren wurde jedoch erforderlich, um die Proben für die Parallelbestimmungen in den USA zu halbieren.

III. Versuch 2

1. Art des Tests

Bei Test 2 handelt es sich um eine randomisierte cross-over-stady, die als einfacher Blindversuch durchgeführt wurde. Die Einteilung der Probanden wurde in zwei Gruppen nach Zufallszahlen vorgenommen. (7)

1.) 7 Probanden, und zwar

Nr. 1, 2, 3, 8, 9, 11 und 13

erhielten zunächst

1.0 mg/kg KG Sisomicin (2,5 %ig) (intragluteal rechts)

und 13 Tage später

1.0 mg/kg KG Gentamicin (4 %ig) (intragluteal links)

2.) 7 Probanden, und zwar

Nr. 4, 5, 6, 7, 10, 12 und 14

erhielten zunächst

1,0 mg/kg KG Gentamicin (4 %ig) (intragluteal rechts)

und 13 Tage später

1.0 mg/kg KG Sisomicin (2,5 %ig) intragluteal links).

Die Probanden erfuhren nicht, ob zuerst Sisomicin oder Gentamicin injiziert wurde.

Für die Prüfung verwendet wurden:

1. Sisomicin-Ampullen der Partie K 1/ 72 zu 2 ml, die 25 mg/ml = 50 mg / Ampulle Sisomicin (als Base berechnet, in Form des Sulfats) also eine 2,5 %ige Lösung enthalten.

2. Handelsübliche Refobacin[®]- Ampullen mit einem Gehalt von 40 mg Gentamicin (entsprechend 66,7 mg Gentamicin-Sulfat) in 1 ml (= 4 %ige Lösung)
Chargen Nr. H 3492124.

2. Auswahl der Probanden

Die Auswahl der Probanden wurde nach den gleichen Gesichtspunkten wie bei Versuch 1 (siehe C II. 2.) vorgenommen.

3. Gewinnung des Untersuchungsmaterials zur Bestimmung der Serum- und Urinkonzentrationen

1. Serumproben

Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen erfolgten unmittelbar vor, sowie 1/2, 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden nach der Injektion von Sisomicin bzw. Gentamicin

2. Urinproben

Zur Messung der Urinausscheidung von Sisomicin bzw. Gentamicin wurden Harnproben in folgenden Sammelperioden gewonnen:

vor Injektion, sowie 0 - 4, 4 - 8 und 8 - 24 Stunden nach der jeweiligen Injektion.

Darüber hinaus sollten möglichst viele Probanden während des gesamten Zeitraums zwischen der 1. und der 2. Injektion (13 Tage lang) den Urin in 24 Stundenperioden sammeln.

Die Serum- und Urinproben wurden in sterilen Reagenzgläsern tiefgekühlt aufbewahrt und transportiert. Die Bestimmungen der Serumkonzentrationen und Urinausscheidungsraten wurden im Institut für medizinische Mikrobiologie des Bayer - Pharma - Forschungszentrums (Dr. Scheer) und parallel dazu in den mikrobiologischen Laboratorien der Schering Corp., Bloomfield/USA (Dr. Weinstein) durchgeführt.

4. Voruntersuchungen und Untersuchungen zur Verträglichkeitsfrage.

1. Anamnese und
2. eingehende klinische Untersuchungen
wurden wie bei Versuch 1 (siehe C II. 4.) beschrieben, vorgenommen.
3. Klinische Vestibularisprüfung:
Nystagmus
Romberg
4. Urinuntersuchungen:
Eiweiß, pH,
Sediment.

5. Verlaufsuntersuchungen nach Injektion der Prüfsubstanzen

1. Am Tag der Injektion von Sisomicin bzw. Gentamicin
Klinische Beobachtung und klinische Vestibularisprüfungen
(Nystagmus, Romberg) 1/2, 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden p. i.
2. 24 Stunden nach der Injektion von Sisomicin bzw. Gentamicin
 - a) Klinische Untersuchung (wie unter C III. 4.)
 - b) Klinische Vestibularisprüfung
Nystagmus,
Romberg
 - c) Befragung zur subjektiven Verträglichkeit:
24 Stunden nach jeder Injektion wurde dem Probanden eine Reihe von Fragen zur subjektiven Verträglichkeit vorgelegt. Diese Fragen waren vorher im Wortlaut festgelegt worden und wurden nach der 1. und 2. Injektion in gleicher Weise gestellt. Nach der 2. Injektion wurden die Probanden zusätzlich gebeten, eine vergleichende Beurteilung der Verträglichkeit beider Injektionen vorzunehmen.

Der chronologische Ablauf der Studie und der Wortlaut der Fragen zur subjektiven Verträglichkeit gehen aus den beiden folgenden Tabellen hervor.

Zeit	Inter vall zur 1.Inj.	Zeitplan / Tag der Injektion
7.45	- 15 '	Blasen-Entleerung, Entnahme einer Urinprobe (20 ml) Beginn der 1. Urinsammelperiode Blutentnahme (Leerwert)(10 ml)
8.00	0	Injektion der Prüfsubstanz anschließend ärztl.Beobachtung bis 8.30 Uhr
8.30	+ 30 '	Blutentnahme (10 ml), Romberg, Nystagmus
9.00	+ 1 ^h	Blutentnahme, klinische Beobachtung, Romberg, Nystagmus
10.00	+ 2 ^h	Blutentnahme, klinische Beobachtung, Romberg, Nystagmus
12.00	+ 4 ^h	Blutentnahme, klinische Beobachtung, Romberg, Nystagmus. Beginn der 2. Urinsammelperiode
14.00	+ 6 ^h	Blutentnahme, klinische Beobachtung Romberg, Nystagmus
16.00	+ 8 ^h	Blutentnahme, klinische Beobachtung, Romberg, Nystagmus. Beginn der 3. Urinsammelperiode
8.00	+ 24 ^h	Ende der 3. Urinsammelperiode. Klinische Kontroll- untersuchungen, Romberg, Nystagmus, Urinstatus. Fragen zur subjektiven Verträglichkeit

Standardfragen zur subjektiven Verträglichkeit (24 Std. nach der Inj.)

1. Hatten Sie nach der Injektion Beschwerden?
2. (ggf.) Welcher Art waren diese Beschwerden?
3. Hatten Sie Beschwerden im Bereich der Injektionsstelle?
4. (ggf.) Wie würden Sie die Beschwerden am ehesten beschreiben?
als leichtes Spannungs- oder Druckgefühl?
als mäßigen Schmerz?
als ausgesprochen unangenehmen Schmerz?
nicht in dieser Weise zu klassifizieren, sondern:
5. Bestanden die Beschwerden beim Gehen?
beim Sitzen?
im Liegen?
6. Bestanden die Beschwerden
nur an der Injektionsstelle?
strahlten sie in das Gesäß aus?
strahlten sie in die Beine aus?
7. Wie lange dauerte es, bis die Beschwerden vollständig abgeklungen waren?

Zusatzfragen, 24 Stunden nach der 2. Injektion

8. Welche der beiden Injektionen war besser verträglich?
kein Unterschied
1. Injektion
2. Injektion
9. (ggf.) Warum war die eine Injektion besser verträglich als die andere?

6. Mikrobiologische Untersuchungsmethoden

Die Konzentrationsbestimmungen im Serum und Urin wurden nach der gleichen Methode durchgeführt, wie sie bei Versuch 1 (siehe C II. 9.) beschrieben wurden.

Für die Erarbeitung der Standardkurve und für die Versuchsanordnung wurden bei Bayer die mit Zuschlägen versetzten original Prüfsubstanzen, bei der Schering Corp. dagegen Sicomicin- bzw. Gentamicin - Reinsubstanz verwendet.

Durch diese unterschiedliche Anlage waren zwischen der Ergebnissen beider Laboratorien geringfügige Differenzen zu verzeichnen.

Da der Vergleich mit der Reinsubstanz die zuverlässigeren Ergebnisse liefert, sind bei den unter Punkt 6 aufgeführten Ergebnissen nur die bei der Schering Corp. gefundenen Resultate wiedergegeben.

Die Serum- und Urinproben wurden bei -25°C aufbewahrt.

Ein einmaliges Auftauen und Wiedereinfrieren konnte nicht umgangen werden, da die Proben für eine Bestimmung in den Laboratorien der Schering Corp. halbiert werden mußten.

7. Biometrische Methodik

Biometrisch ausgewertet wurden die Serumkonzentrationen und Harnausscheidungen. Für eine orthogonale varianzanalytische Auswertung dieser Befunde mußten vorher einige fehlende Werte geschätzt werden. Dies geschah durch lineare Interpolation innerhalb der Zeitreihe eines Probanden. Um weiterhin Varianzstabilität in den Verlaufskurven zu erzielen, wurden die Meßwerte logarithmisch transformiert. Die Analyse der Serumspiegel zu verschiedenen Zeitpunkten und der Harnausscheidung in drei Zeiträumen wurde varianzanalytisch in Anlehnung an KOLLER-ÜBERLA-(1968) vorgenommen.

Zwischenwerte wurden mit dem BMD-Programm O8V erhalten.

Neben dieser univariaten Auswertung wurde eine multivariate Berechnung nach SEAL (1964) einschließlich eventueller Alters-, Körperge- wichts- und Körpergrößen-Korrekturen durchgeführt. Die auf diese Weise durchgeführte Analyse ergab signifikante Unterschiede der Pharmakokinetik von Sisomicin und Gentamicin.

Durch eine Compartment-Analyse sollte versucht werden, zu klären, worauf diese unterschiedliche Pharmakokinetik beruht. (8)

Compartment-Modelle bestehen aus einer Summe von Gliedern, deren jedes eine Exponentialfunktion der Zeit darstellt:

$$y = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + \dots$$

Die Parameter dieser zusammengesetzten e-Funktionen heißen Primärparameter oder Hybridparameter. Sie sind nur z.T. unmittelbar deutbar. Ihre Schätzung ist nur durch das mathematisch sehr anspruchsvolle Verfahren der gewichteten asymptotischen Regression möglich, wobei die Gewichte die Reziproken der Varianzen an festen Meßstellen sind. Die so erhaltenen Schätzungen sind besser als graphische Schätzungen. Entscheidender ist jedoch, daß das graphische Schätzverfahren keine Fehlerschätzungen liefert. Diese erhält man nur durch dieses Verfahren der asymptotischen Regression, aber - wie der Name sagt - nur asymptotisch, d.h., die Fehlerschätzungen werden erst bei großen Beobachtungszahlen genau. Zudem sind die Primärparameter voneinander abhängig, d.h., das erhaltene System von Parametern ist dann instabil und ändert sich damit beim Hinzukommen neuer Daten, wenn hohe Korrelationen zwischen den Parametern existieren, d.h., es ist in einem solchen Fall wenig verläßlich. Aus den Primärparametern erhält man durch einfache Rechenvorschriften Sekundärparameter. Diese sind deutbar.

Bei 1- und 2-Compartment-Modellen kann man hierzu ebenfalls asymptotische Fehler- und Korrelationsschätzungen erhalten.

Die Tertiärparameter geben keine zusätzliche Information, sonder formulieren die in den Sekundärparametern enthaltene Information lediglich um.

Es wurde ein 3-Compartment-Modell nach Abb. 1 unterstellt, obwohl nach WESTLAKE (Smith, Kline & French) die hieraus voraussagbaren Gewebespiegel recht unsicher sind. Die erste Gleichung von Abb. 1 ist das pharmakokinetische Grundmodell, wie es üblicherweise angegeben wird. Es enthält aus Darstellungsgründen noch die Primärparameter α und β . Die zweite Gleichung ist mit der ersten Gleichung identisch, enthält aber außer k_a nur Primärparameter. (9)

Gemäß der Tabellen über Serumspiegel und Ausscheidung (siehe sind nach dem Modell der Abb. 1 die Parameter des Gewebeaustausches, A und α , für Gentamicin gleich Null.

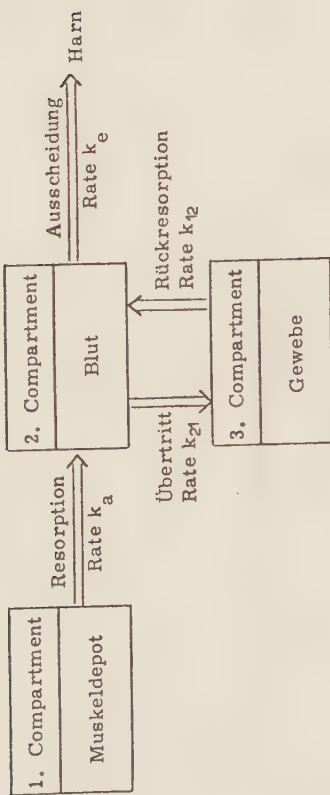
Dagegen gibt es für Sisomicin keine eindeutige Lösung.

Die beiden gleichberechtigten Lösungen unterscheiden sich in ihren Schätzungen von A und B . A und α sind zudem mit $r = 0,996$ bzw. $0,999$ korreliert.

Hieraus ist zu folgern, daß die Anpassung der Daten an das Modell der Abb. 1 zu einer Überparametrisierung führt. Es ist also nicht möglich, aus den vorliegenden Daten der 6 Meßzeitpunkte, deren letzter 8 Stunden nach der Injektion liegt, Aussagen über Gewebeübertritt und Rückresorption in Blut für Gentamicin und Sisomicin zu gewinnen.

Es wurde daher ein 2-Compartment-Modell nach Abb. 2 unterstellt.

Hierhin ist der Primärparameter β gleich dem Sekundärparameter k_e . Die Berechtigung und die Notwendigkeit, so zu verfahren, wurde durch ein Absinken der Reststandardabweichung gegenüber dem Modell der Abb. 1 bestätigt.



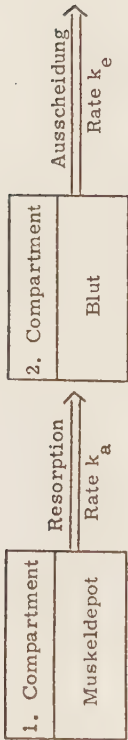
$$C(t) = \frac{k_a D}{V_c} \left[\frac{(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)(k_a - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)(k_a - \beta)} e^{-\beta t} - \frac{(k_a - k_{21})}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} e^{-k_a t} \right]$$

(Blutspiegel) (Gewebeaustausch) (Ausfuhr) (Einfuhr)

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} - \frac{k_a}{(A+B)} e^{-k_a t}$$

$$\begin{aligned} \text{mit } \alpha\beta &= k_e k_{21} \\ \alpha + \beta &= k_e + k_{21} + k_{12} \end{aligned}$$

Abb. 1: offenes 3-Compartment-Modell



$$C(t) = \frac{D}{V_c} \cdot \frac{k_a}{(k_a - k_e)} \left[e^{-k_e t} - e^{-k_a t} \right]$$

(Blutspiegel)

(Ausfuhr) (Einfuhr)

$$C(t) = B e^{-\beta t} - B e^{-k_a t}$$

Abb. 2 : offenes 2-Compartment-Modell

D E r g e b n i s s e
=====

I. Versuch 1

1. Klinische Ergebnisse

1. Probanden

Gesamtzahl: 8

Diagnosen:

Proband Nr.	1:	gesund
	2:	gesund
	3:	gesund
	4:	gesund (etwas labiles Vegetativum, wehleidig)
	5:	gesund
	6:	gesund
	7:	gesund
	8:	gesund (Neigung zu orthostatischen Beschwerden)

Übersicht über Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Probanden

Proband Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	m	23	180	71
2	m	23	163	53
3	m	18	179	65
4	m	23	185	56
5	m	26	183	75
6	m	21	176	79
7	m	24	178	73
8	m	22	180	62
Mittel	-	22,5	178	66,75
Spanne (von - bis)	-	18 26	163 185	53 79
Standard- abweichung	-	2,3	6,7	9,30

2. Gewicht / Dosis - Relation

Jeder Proband erhielt drei intramuskuläre Injektionen, und zwar je eine mit 0,5, 1,0 und 2,0 mg Sisomicin / kg KG.

Werden die verabreichten Dosen auf das Körpergewicht der einzelnen Probanden umgerechnet, ergeben sich folgende

Gesamtdosen und -Volumina in mg bzw. ml:

Pro- band Nr.	Gewicht kg	Dosis 0,5 mg/kg		Dosis 1,0 mg/kg		Dosis 2,0 mg/kg	
		Gesamt Dosis in mg	Inj.vol. in ml	Gesamt Dosis in mg	Inj.vol. in ml	Gesamt Dosis in mg	Inj.vol. in ml
1	71	35,5	1,42	71	2,84	142	5,68
2	53	26,5	1,06	53	2,12	106	4,24
3	65	32,5	1,30	65	2,60	130	5,20
4	56	28,0	1,12	56	2,24	112	4,48
5	75	37,5	1,50	75	3,00	150	6,00
6	79	39,5	1,58	-	-	158	6,32
7	73	36,5	1,46	73	2,92	146	5,84
8	62	31,0	1,24	62	2,48	124	4,96
Mit- tel	66,75	33,3	1,33	65	2,60	133,5	5,34

Die höchste Gesamtdosis betrug 158 mg
 Das höchste Injektionsvolumen betrug 6,32ml
 Sisomicin wurde in 2,5 %iger Konzentration verwendet.

3. Lokal-Befunde am Ort der intramuskulären Injektion

Nach der intramuskulären Injektion von Sisomicin kam es am Ort der Injektion zu keinerlei objektiv feststellbaren Veränderungen.

Subjektiv wurden von den Probanden auf Befragen folgender lokale Beschwerden angegeben:

(Ø = keine Klagen über lokale Beschwerden)

Prob. Nr.	i. m. injizierte Dosis von Sisomicin in mg / kg KG		
	0,5	1,0	2,0
1	Ø	Ø	Ø
2	Ø	Ø	Ø
3	Ø	Ø	Ø
4	Ø	Ø	Ø
5	Ø	Ø	Spannungsgefühl an der Inj. stelle nur beim Gehen, 4 Stunden lang
6	Ø	(keine Inj.)	Leichtes Spannungsgefühl, ins Gesäß ausstrahlend, nach 1/2 Std. auftretend, 6 Std. lang
7	Ø	ziehender Schmerz, ins Gesäß ausstrahlend, 24 Std. anhaltend.	Spannungsgefühl an der Inj. stelle beim Gehen oder Belasten des linken Beines. Keine Angabe über Dauer.
8	Ø	Ø	Ø

4. Subjektive Beschwerden

Abgesehen von den unter 1. 3. geschilderten lokalen Reizerscheinungen wurden auf Befragen folgende subjektive Beschwerden angegeben:

(Ø = keine Angabe subjektiver Beschwerden)

Prob. Nr.	Injizierte Dosis von Sisomicin in mg / kg KG		
	0,5	1,0	2,0
1	Ø	Ø	Ø
2	Ø	Ø	Ø
3	Ø	Ø	Ø
4	Ø	sh. unten ⁺	sh. unten ⁺⁺
5	leichter Schwindel 8 Std. p.i	"Ohrenknatschen" ⁺⁺⁺ nach 24 Std.	Ø
6	Ø	(keine Inj.)	Ø
7	Ø	Ø	Ø
8	Ø	Ø	leichter Schwin- del 1 Std. p.i.

⁺ Proband Nr. 4 machte 24 Std. nach der Inj. von 1,0 mg/kg folgende Angaben:

"Gefühl des fehlenden Druckausgleichs zwischen Tube und Mittelohr. Schlechte Kontrollierbarkeit der tiefen Frequenzen. Verträgt weniger Alkohol

⁺⁺ Nach Gabe von 2,0 mg/kg wurde vom gleichen Probanden angegeben:

"Zunehmender Schmerz im Mittelohr bds., Beginn einen Tag nach der Injektion. Am Tag der Untersuchung (2. Tag p.i.) keine Verschlechterung mehr. Am nächsten Tag (3 Tg. p.i.) wieder beschwerdefrei."

⁺⁺⁺ Mit "Ohrenknatschen" sind Geräusche im Ohr gemeint, wie sie beim Druckausgleich zwischen Tube und Mittelohr aufzutreten pflegen.

5. Klinische Allgemeinbefunde

Die Befunde bei den klinischen Untersuchungen (AZ, EZ, Haut und Schleimhäute, Augen, Ohren, Nase, Mundhöhle, Zunge, Rachen, Lymphknoten, Schilddrüse, Lunge und Herz (auskultatorisch und perkutorisch), Abdomen, Leber, Milz, Wirbelsäule, Gefäße, Extremitäten, Reflexverhalten, Sensibilität, Koordination, Gang, Vegetativum und Psyche) waren bei allen Kontrollen im Vergleich zu den Ausgangsbefunden unverändert.

Allergische oder sonstige Allgemeinreaktionen wurden nicht beobachtet.

Nach jeder Injektion der Prüfsubstanz wurden laufend klinische Kontrollen der Vestibularisfunktion durchgeführt (Prüfung des Nystagmus und Romberg-Test.)

Hierbei zeigten sich:

vor Injektion: kein Nystagmus, Romberg Ø,

nach 0,5 mg/kg: kein Nystagmus, Romberg Ø,

nach 1,0 mg/kg: kein Nystagmus, Romberg Ø,

nach 2,0 mg/kg: Prob. Nr. 1: ganz leichter Nystagmus, 1, 2 und 4 Std.
post inj.

Prob. Nr. 2: ganz leichter Nystagmus, 1, 2 und 4 Std.
post inj. , nach 6 und 8 Std. noch schwächer,
nach 24 Std. nicht mehr nachweisbar.

Prob. Nr. 3 - 8:

kein Nystagmus, Romberg Ø

6. Kreislaufverhalten

Nach der Injektion von Sisomicin in Dosen von 0,5, 1,0 und 2,0 mg/kg kam es zu keinerlei schwerwiegenden Kreislaufreaktionen wie Schock oder Kollaps,

Blutdruck- und Pulswerte sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben. Eine Analyse der Einzelwerte ergibt:

Steigerungen des systolischen Blutdrucks um mehr als 10 mm Hg bzw. des diastolischen RR auf 100 mm Hg ließen sich bei je 3 Probanden nach Gaben von 0,5 und 1,0 mg/kg Sisomicin feststellen, nicht jedoch nach 2,0 mg/kg. Es muß daher angenommen werden, daß diese Blutdrucksteigerungen nicht durch die Prüfsubstanz, sondern durch eine gewisse Erwartungsspannung der Probanden oder andere äußere Einflüsse bedingt waren.

Alle Probanden, bei denen ein Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 10 mm Hg festgestellt wurde, sind in Tabelle 5 aufgeführt. Hier fällt auf, daß es bei 2 Probanden 8 Stunden nachdem sie die höchste Dosis von 2,0 mg/kg erhalten hatten, zu einer Blutdrucksenkung von 130/75 (bzw. 130/65) auf 100/70 kam.

Ob es sich hierbei um einen Einfluß der Prüfsubstanz handelt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Auch die Pulsfrequenzen wiesen Schwankungen auf, die aber keine Beziehung zur Gabe der Prüfsubstanz erkennen ließen.

Kreislaufverhalten

Tabelle 1

Blutdruck und Puls vor und nach der Injektion von 0,5 mg/kg Sisomicin.

Proband Nr. (Alter)		1	2	3	4	5	6	7	8
Zeit		(23 J)	(23 J)	(18 J)	(23 J)	(26 J)	(21 J)	(24 J)	(22 J)
vor Inj.	RR	125/80	115/70	110/60	120/70	130/70	120/60	130/80	115/65
	Puls	88	92	80	90	80	68	84	80
nach 15'	RR	140/100	100/60	115/65	140/80	125/75	125/65	130/70	115/80
	Puls	72	70	88	92	88	68	76	64
nach 30'	RR	140/100	105/75	110/70	120/80	135/80	120/75	135/80	115/65
	Puls	92	84	72	84	64	72	84	72
nach 1 ^h	RR	130/100	125/95	105/65	120/80	130/75	115/75	130/75	120/65
	Puls	72	92	72	96	72	56	84	68
nach 2 ^h	RR	135/95	120/85	110/75	120/65	135/80	125/75	125/75	120/70
	Puls	80	84	92	92	80	60	88	84
nach 4 ^h	RR	130/80	110/65	110/65	125/70	120/70	125/75	120/70	125/75
	Puls	84	92	100	112	80	76	92	84
nach 6 ^h	RR	140/100	115/70	120/70	115/70	130/80	125/80	115/80	130/70
	Puls	92	100	76	88	80	68	80	84
nach 8 ^h	RR	145/95	110/75	115/70	120/70	130/85	130/80	120/75	120/75
	Puls	88	100	72	96	76	60	76	76
nach 24 ^h	RR	140/100	110/80	110/70	120/70	120/75	125/70	125/65	135/75
	Puls	80	80	88	96	76	64	80	92

Kreislaufverhalten

Tabelle 2

Blutdruck und Puls vor und nach der Injektion von 1,0 mg/kg Sisomicin

Zeit	Proband Nr. (Alter)		1	2	3	4	5	6	7	8
			(23 J)	(23 J)	(18 J)	(23 J)	(26 J)	(21 J)	(24 J)	(22 J)
vor Inj.	RR		135/85	115/75	120/65	120/65	135/85		125/65	130/75
	Puls		96	80	76	96	92		92	72
nach 15 '	RR		140/95	110/70	120/70	120/65	130/80		125/70	120/75
	Puls		100	76	76	84	80		80	72
nach 30 '	RR		135/85	110/70	120/65	120/65	120/75		120/65	125/65
	Puls		92	76	72	76	80		80	72
nach 1 ^h	RR		145/90	105/70	115/60	115/60	125/75		115/65	125/75
	Puls		84	68	80	84	80		80	56
nach 2 ^h	RR		135/85	110/70	125/60	115/70	120/75		125/70	130/70
	Puls		80	76	100	84	76		76	72
nach 4 ^h	RR		140/90	115/80	120/65	115/70	125/80		125/70	130/60
	Puls		96	84	100	84	76		80	92
nach 6 ^h	RR		140/100	110/65	140/65	135/90	125/75		130/80	130/75
	Puls		96	80	104	96	76		84	72
nach 8 ^h	RR		140/95	110/70	115/65	125/70	130/85		130/80	125/85
	Puls		96	80	88	88	80		88	72
nach 24 ^h	RR		135/95	115/75	115/65	110/65	130/75		125/65	125/75
	Puls		92	80	84	92	80		84	84

Kreislaufverhalten

Tabelle 3

Blutdruck und Puls vor und nach der Injektion von 2,0 mg/kg Sisomicin

Zeit	Proband Nr. (Alter)		1	2	3	4	5	6	7	8
	(23 J)		(23 J)	(23 J)	(18 J)	(23 J)	(26 J)	(21 J)	(24 J)	(22 J)
vor Inj.	RR		130/80	115/80	120/70	130/75	120/70	130/85	130/65	135/75
	Puls		84	76	92	80	72	76	92	76
nach 15'	RR		130/80	115/80	120/70	120/75	120/75	125/80	125/75	125/75
	Puls		84	72	80	84	72	64	92	76
nach 30'	RR		130/80	115/80	120/70	120/70	115/80	130/80	115/70	120/80
	Puls		88	76	92	88	72	64	80	64
nach 1 ^h	RR		125/80	110/75	120/70	120/75	120/80	125/80	115/75	115/60
	Puls		84	76	88	84	80	60	84	64
nach 2 ^h	RR		130/80	115/80	125/75	115/70	115/75	120/80	120/70	130/80
	Puls		76	80	92	80	76	64	80	80
nach 4 ^h	RR		130/80	110/75	120/75	115/70	125/65	130/80	115/65	130/80
	Puls		96	80	84	100	84	84	84	76
nach 6 ^h	RR		135/85	110/70	115/65	120/70	110/65	130/80	120/80	125/80
	Puls		76	88	92	108	80	60	80	92
nach 8 ^h	RR		135/80	115/80	115/70	100/70	120/80	120/80	100/70	130/80
	Puls		96	76	88	96	72	64	72	72
nach 24 ^h	RR		130/85	115/75	125/60	120/75	120/80	125/85	130/75	125/75
	Puls		88	84	92	84	68	64	80	68

Kreislaufverhalten / Blutdruckanstiege

Im Vergleich zu den Ausgangswerten finden sich Steigerungen des systolischen Blutdrucks um mehr als 10 mm Hg bzw. des diastolischen Blutdrucks auf oder über 100 mm Hg bei folgenden Probanden:

Prob. Nr.	vor Injektion		nach Inj. von 0,5 mg/kg KG		
	RR	Puls	min/Std. p.i.	RR	Puls
1	125/80	88	15 min.	140/100	72
			30 min.	140/100	92
			1 Std.	130/100	72
			6 Std.	140/100	92
			8 Std.	145/95	88
			24 Std.	140/100	80
4	120/70	90	15 min.	140/80	92
8	115/65	80	6 Std.	130/70	84
			24 Std.	135/75	92
	vor Injektion		nach Inj. von 1,0 mg/kg KG		
1	135/85	96	6 Std.	140/100	96
3	120/65	76	6 Std.	140/65	104
4	120/65	96	6 Std.	135/90	96
	vor Injektion		nach Inj. von 2,0 mg/kg KG		
-	-	-	--	-	-

Kreislaufverhalten / Blutdrucksenkungen

Im Vergleich zu dem Ausgangswerten finden sich Senkungen des systolischen Blutdrucks um mehr als 10 mm Hg bei folgenden Probanden:

Prob. Nr.	vor Injektion		nach Inj. von 0,5 mg/kg KG		
	RR	Puls	min.Std. p.i	RR	Puls
2	115/70	92	15 min.	100/60	70
7	130/80	84		115/80	80
	vor Injektion		nach Inj. von 1,0 mg/kg KG		
5	135/85	92	30 min.	120/75	80
			2 Std.	120/75	76
	vor Injektion		nach Inj. von 2,0 mg/kg KG		
4	130/75	80	2 Std.	115/70	80
			4 Std.	115/70	100
			8 Std.	100/70	96
7	130/65	92	30 min.	115/70	80
			1 Std.	115/75	84
			4 Std.	115/65	84
			8 Std.	100/70	72
8	135/75	76	30 min.	120/80	64
			1 Std.	115/60	64

7. Körpertemperatur

Die axillär gemessenen Körpertemperaturen gehen aus den nächsten Tabellen hervor.

Ein Einfluß der Prüfsubstanz auf die Körpertemperatur ist aus den Werten nicht zu erkennen, insbesondere kam es nicht zu Temperatursteigerungen über 37°.

Körpertemperatur vor und nach der Injektion von 0,5 mg/kg Sisomicin

Prob.Nr. Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8
vor Inj.	36,1	37,0	35,9	36,5	36,7	36,7	36,6	36,0
1 Std. p.i.	36,6	36,1	35,9	36,2	36,6	36,3	36,6	36,3
24 Std. p.i.	36,1	36,5	36,7	36,6	36,7	36,2	36,7	36,2

Körpertemperatur vor und nach der Injektion von 1,0 mg/kg Sisomicin

Prob.Nr. Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8
vor Inj.	36,8	36,4	36,1	36,7	36,4	-	36,6	36,2
1 Std. p.i.	37,0	36,3	36,2	35,7	36,5	-	36,4	36,5
24 Std. p.i.	36,1	36,2	35,6	35,9	36,8	-	36,7	36,4

Körpertemperatur vor und nach der Injektion von 2,0 mg/kg Sisomicin

Prob.Nr. Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8
vor Inj.	36,3	36,2	36,6	36,6	36,4	36,7	36,6	35,9
1 Std. p.i.	36,4	36,4	35,4	35,7	36,4	36,4	36,2	36,0
24 Std. p.i.	36,2	36,4	35,9	35,8	36,1	36,8	36,7	36,4

2. Ergebnisse der Elektrokardiographie

Die elektrokardiographischen Einzelbefunde gehen aus der folgenden Tabelle hervor. Die Befunde waren vor und nach der Injektion von Sisomicin normal.

EKG-Befunde

Proband Nr.		EKG - Befund
1	vor	Herzaktionen und Erregungsablauf normal
	nach	keine Abteilung
2	vor	normale Herztätigkeit und Erregungsablauf
	nach	normale Herztätigkeit und Erregungsablauf
3	vor	normale Herzaktion und Erregungsablauf
	nach	normale Herzaktion und Erregungsablauf
4	vor	normale Herztätigkeit und Erregungsablauf
	nach	normale Herztätigkeit und Erregungsablauf
5	vor	normales EKG
	nach	normales EKG
6	vor	Herztätigkeit und Erregungsablauf normal
	nach	Herztätigkeit und Erregungsablauf normal
7	vor	normales EKG
	nach	normales EKG
8	vor	normales EKG
	nach	normales EKG

3. Ergebniss der Elektroencephalographie

Eine Liste der Befunde befindet sich in der nächsten Tabelle.
Abgesehen von etwas längeren, vertieften Schlafstadien bei einem Teil der Probanden zeigen die Kontrollableitungen keine nennenswerten Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangsbefunden.

EEG-Befunde

Proband Nr.	EEG - Befunde	
1	vor	normales EEG mit geringen Unregelmäßigkeiten, nur geringe, flüchtige Vigilanzschwankungen.
	nach	normales EEG mit Unregelmäßigkeiten. Geringe Vigilanzschwankungen (A 2) Im Vergleich zum 1. EEG länger anhaltende Vigilanzminderung
2	vor	normales EEG von Alpha-Typ mit wechselnden Vigilanzschwankungen
	nach	normales EEG vom Alpha-Typ, Leichte Schlafstadien bis B 2. Im Vergleich zum 1. EEG längere u. tiefere, leichte Schlafstadien.
3	vor	normales EEG mit leichten Schlafstadien
	nach	normales EEG mit leichten Schlafstadien
4	vor	Normvariante mit niedriger, unregelmäßiger Grundtätigkeit
	nach	normales EEG vom Alpha-Typ mit Schläfrigkeitsstadien. Im Vergleich z. 1. EEG Schläfrigkeitsstadien.
5	vor	normales EEG mit geringen Vigilanzschwankungen
	nach	normales EEG mit längeren Schläfrigkeitsstadien. Im Vergleich zum 1. EEG etwas längere Vigilanzschwankungen (B o).
6	vor	normales EEG- Übergang in B 2 - Stadien. keine Rho-Wellen
	nach	normales EEG. Nur geringe Schläfrigkeit. Im Vergleich zum 1. EEG geringere Schläfrigkeit.
7	vor	Normvariante mit geringen Unregelmäßigkeiten und Übergang in leichte, flüchtige Schläfrigkeitsstadien
	nach	normales EEG mit geringen Unregelmäßigkeiten. Übergang in mittlere anhaltende Schlafstadien (C 2) Im Vergleich zum 1. EEG längere und tiefere Schlafstadien.
8	vor	Normvariante mit niedriger Grundtätigkeit und Übergang in leichte Schläfrigkeitsstadien.
	nach	Normvariante mit niedriger Grundtätigkeit. Anhaltende leichte Schlafstadien (B 1), Im Vergleich zum 1. EEG länger anhaltende Schläfrigkeit.

4. Ergebnisse der Audiometrie

In den folgenden 8 Tabellen finden sich Kopien der Audiogramme.
Kontroll-Audiogramme wurden 1 - 4 Tage und 3 - 4 Wochen nach
der Injektion der höchsten Dosis angefertigt.

Sie zeigen im Bereich der hohen Frequenzen (4.096 bis 11 584 Hz)
im Vergleich zu den Ausgangsbefunden:

unveränderte Befunde bei einem Viertel der Fälle,

etwas schlechtere Befunde bei einem Viertel der Fälle,

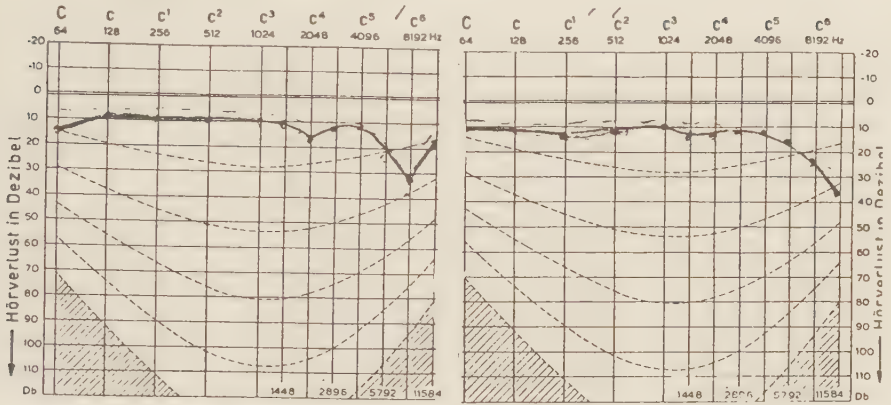
etwas besser Befunde bei der Hälfte der Fälle.

Die Differenzen sind sehr geringfügig und dürften durch die Fehler-
breite der Methode bedingt sein.

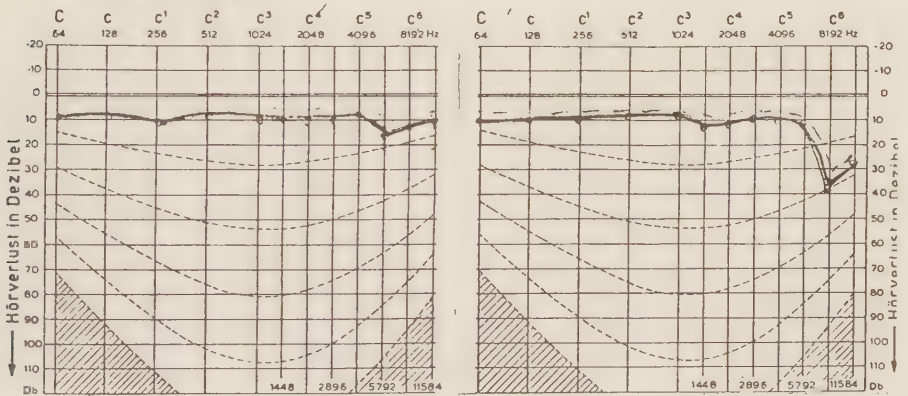
Ein negativer Einfluß der Prüfsubstanz auf Hörvermögen läßt sich
aus diesen Befunden nicht ableiten.

Proband Nr. 1: Hörvermögen im Normbereich

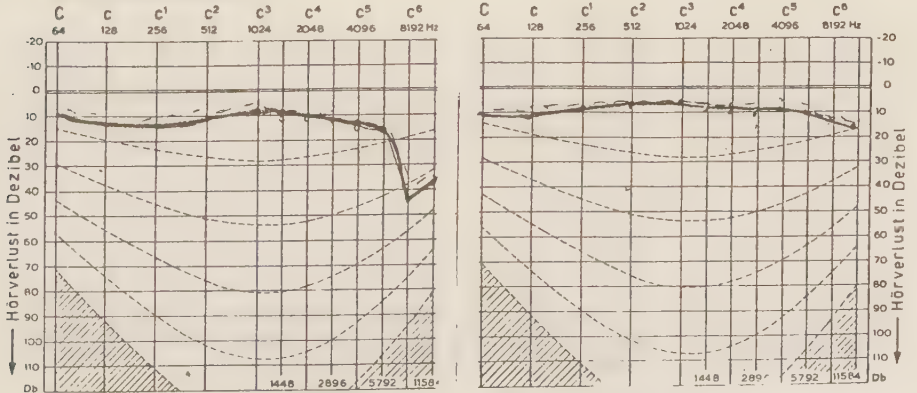
Nr. 1 vom 24.2.1972



Nr. 2 vom 13.3.1972



Nr. 3 vom 6.4.1972

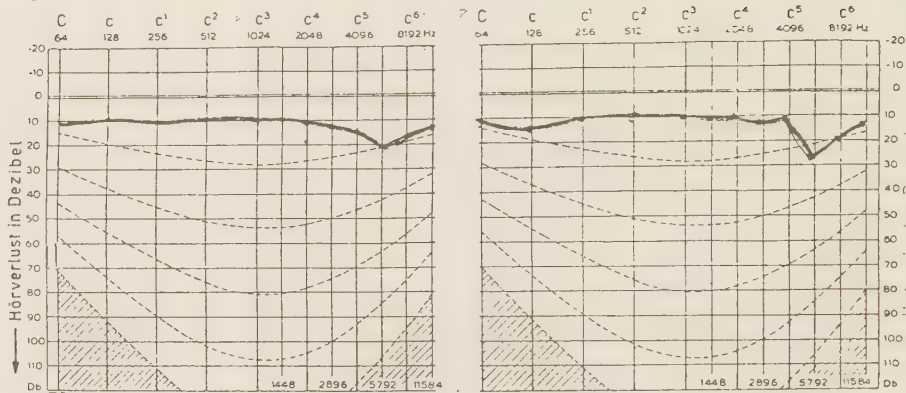


Rechtes Ohr

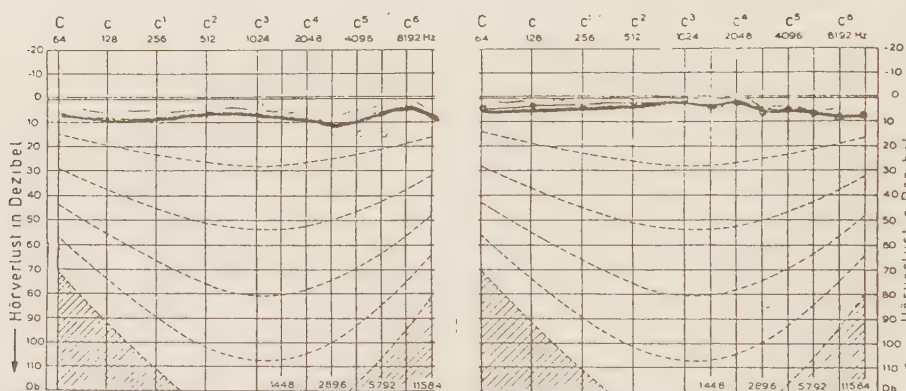
Linkes Ohr

Proband Nr. 2: Hörvermögen im Normbereich

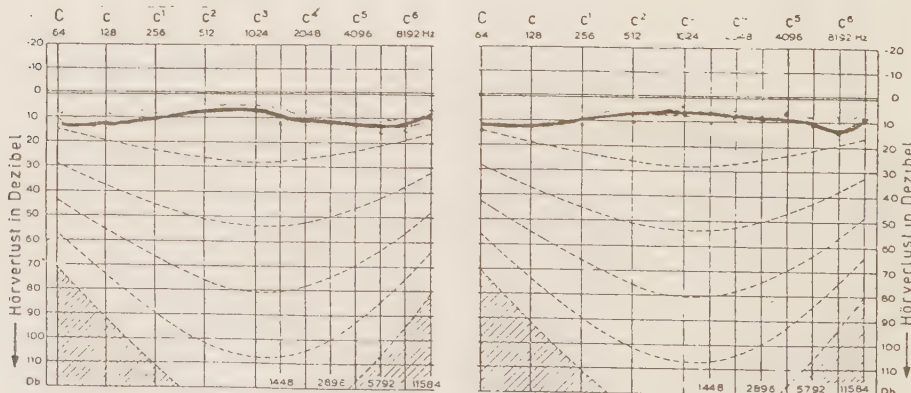
Nr. 1 vom 24.2.1972



Nr. 2 vom 17.3.1972



Nr. 3 vom 15.4.1972



Rechtes Ohr

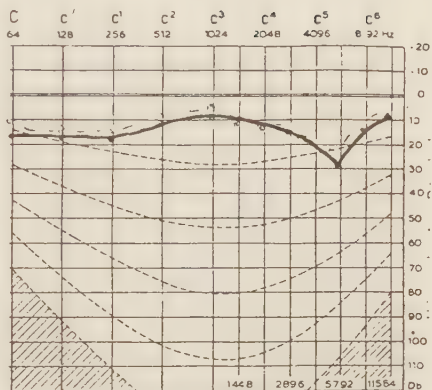
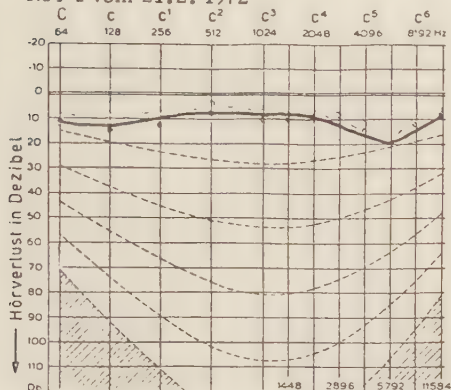
Linkes Ohr

ATLAS - AUDIOGRAMM

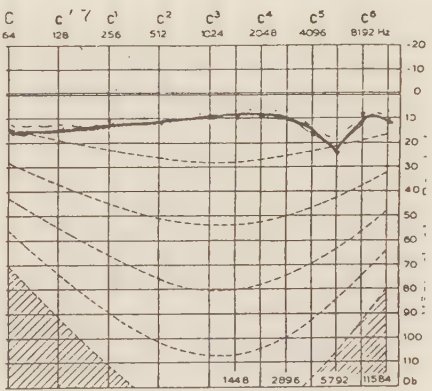
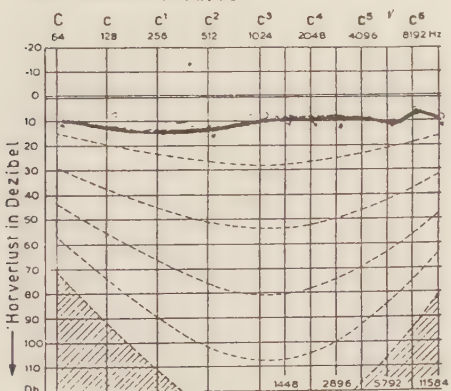
- 39 -

Proband Nr. 3: Hörvermögen im Normbereich

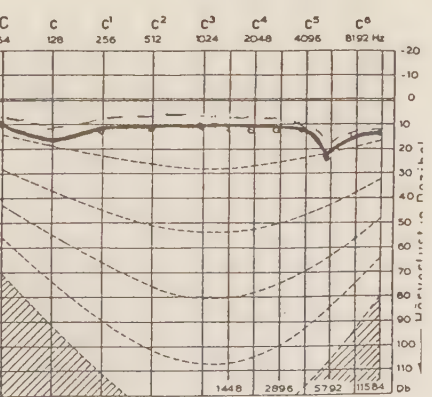
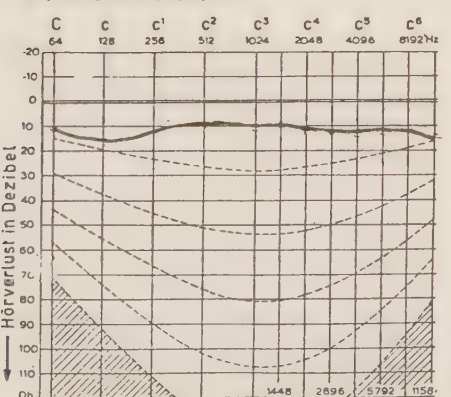
Nr. 1 vom 24.2.1972



Nr. 2 vom 15.3.1972



Nr. 3 vom 12.4.1972

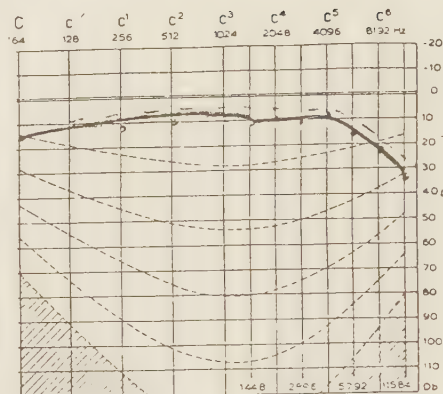
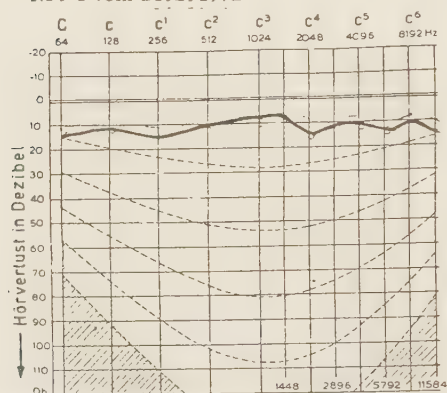


Rechtes Ohr

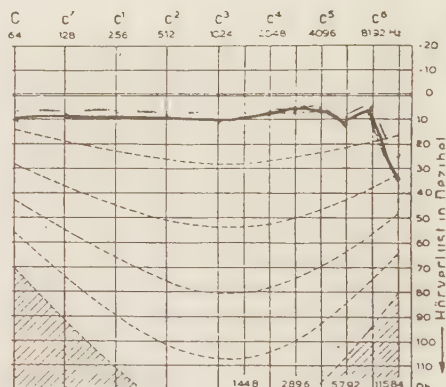
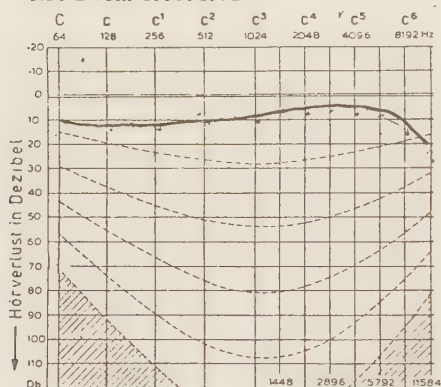
Linkes Ohr

Proband Nr. 4 : Hörvermögen im Normbereich

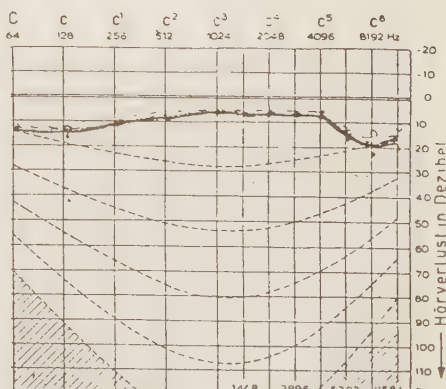
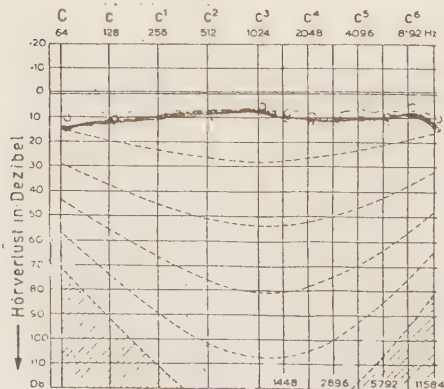
Nr. 1 vom 24.2.1972



Nr. 2 vom 15.3.1972



Nr. 3 vom 5.4.1972

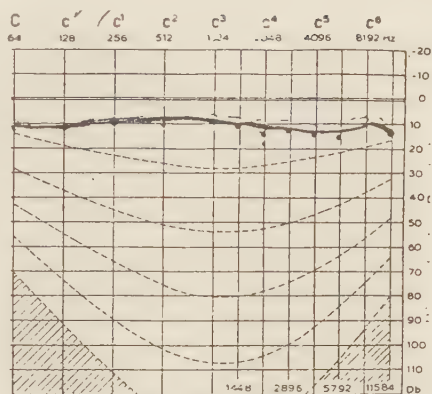
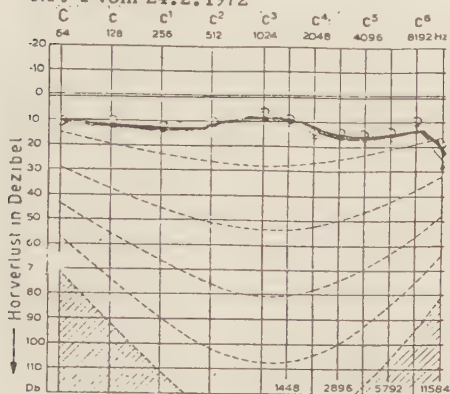


Rechtes Ohr

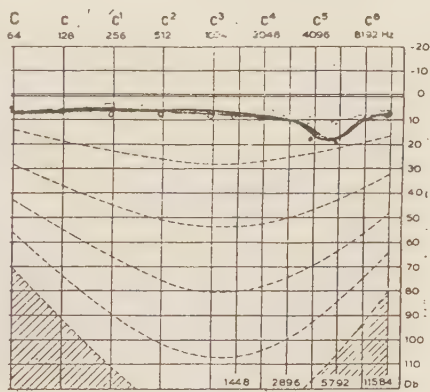
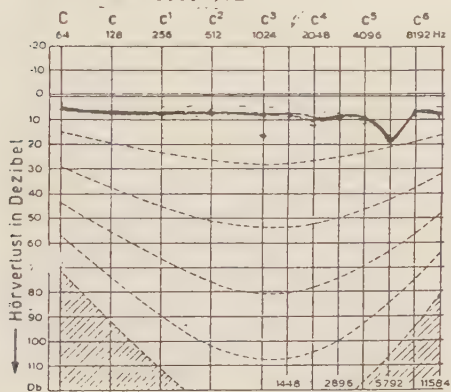
Linkes Ohr

Proband Nr. 5: Hörvermögen im Normbereich

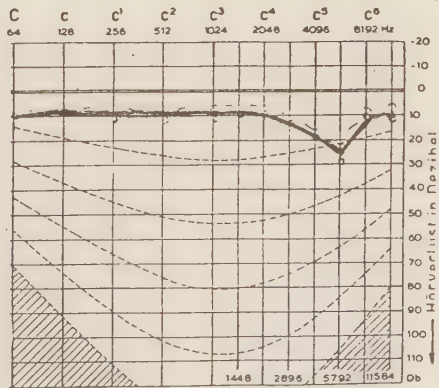
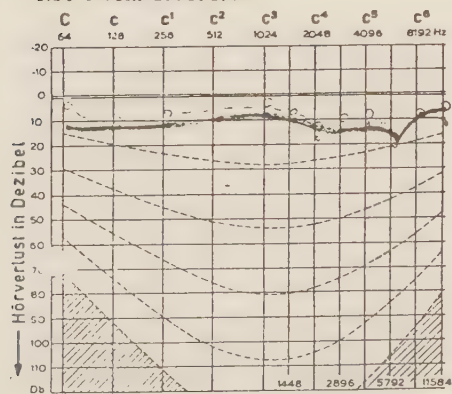
Nr. 1 vom 24.2.1972



Nr. 2 vom 16.3.1972



Nr. 3 vom 13.4.1972

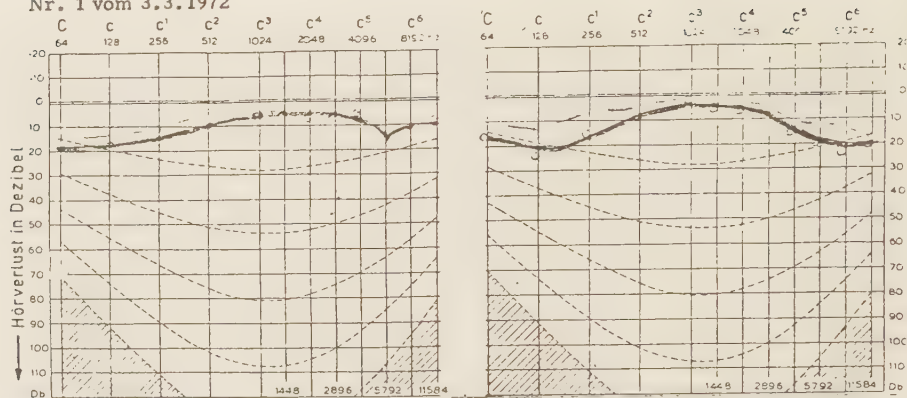


Rechtes Ohr

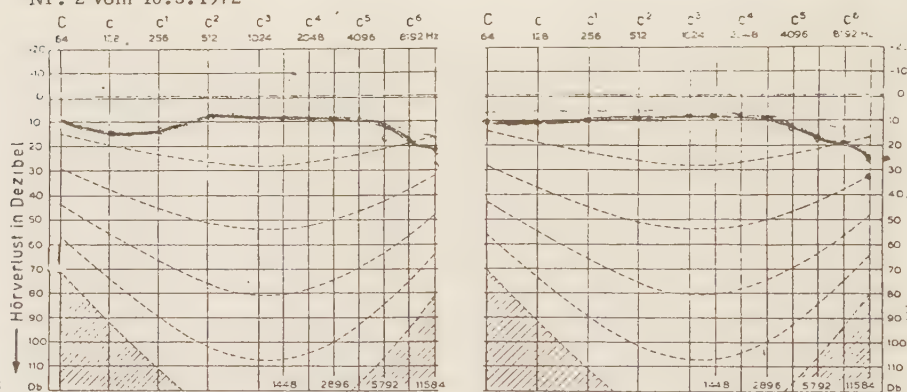
Linkes Ohr

Proband Nr. 6: Hörvermögen im Normbereich

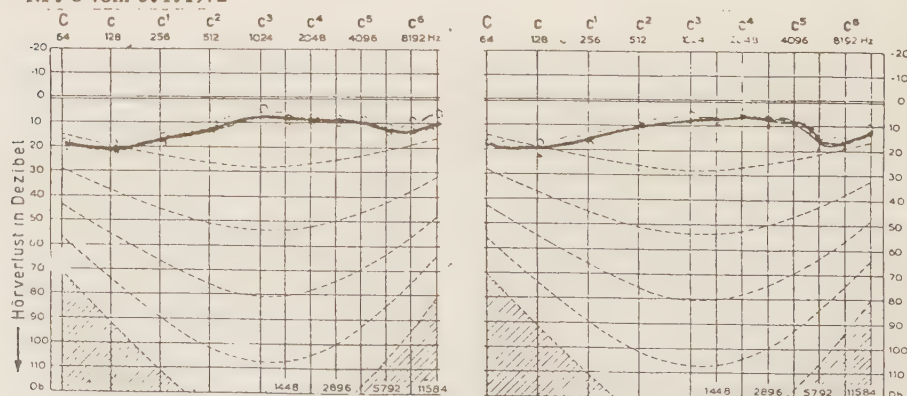
Nr. 1 vom 3.3.1972



Nr. 2 vom 16.3.1972



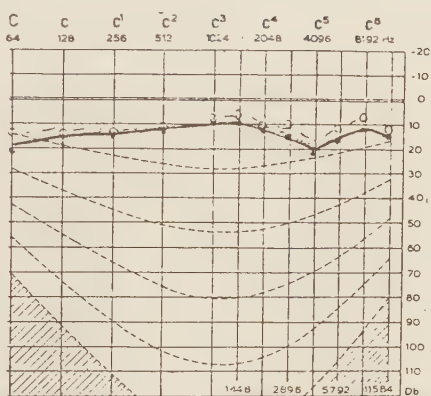
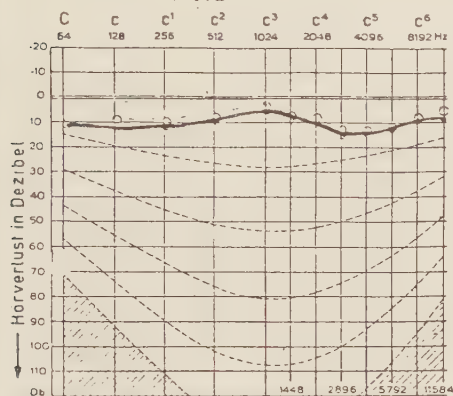
Nr. 3 vom 5.4.1972



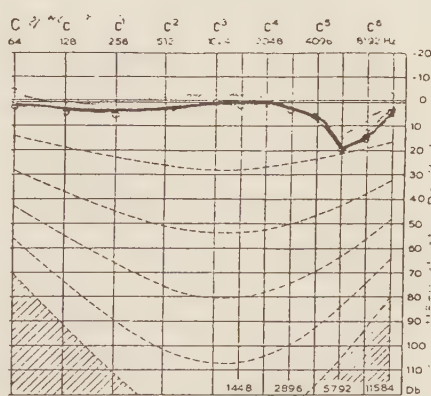
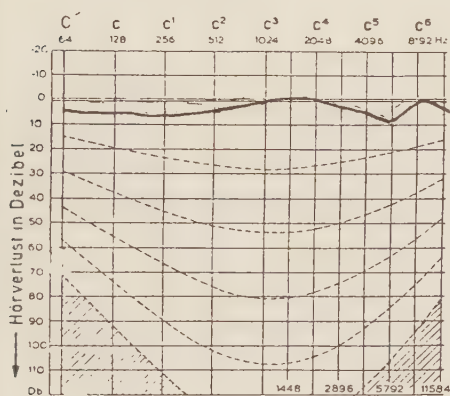
Rechtes Ohr

Linkes Ohr

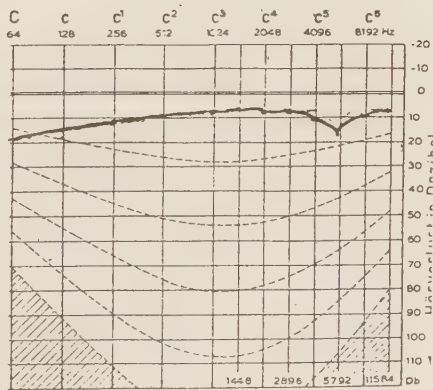
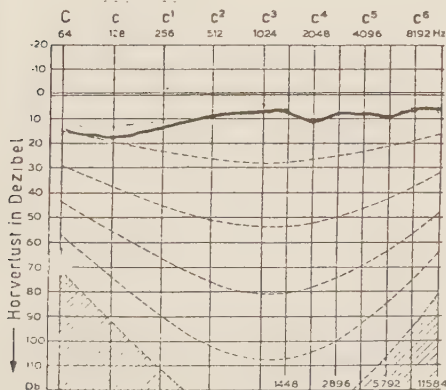
Proband Nr. 7: Hörvermögen im Normbereich
Nr. 1 vom 24.2.72



Nr. 2 vom 16.3.1972



Nr. 3 vom 5.4.1972

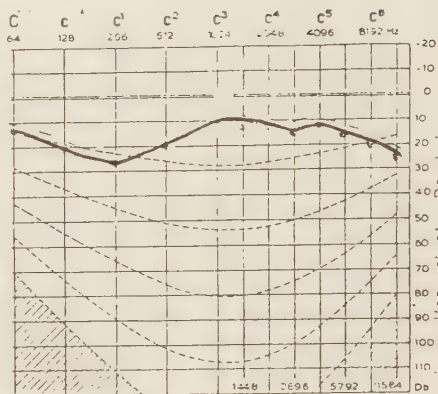
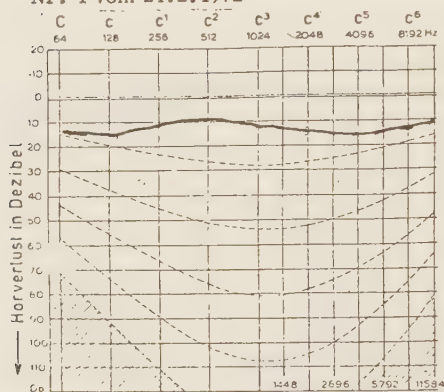


Rechtes Ohr

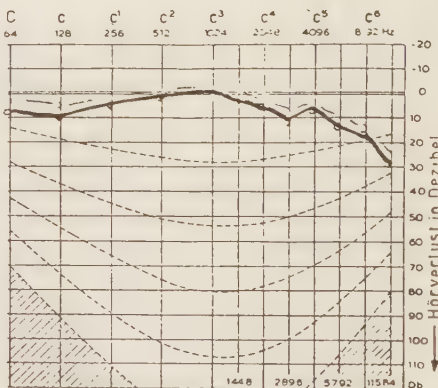
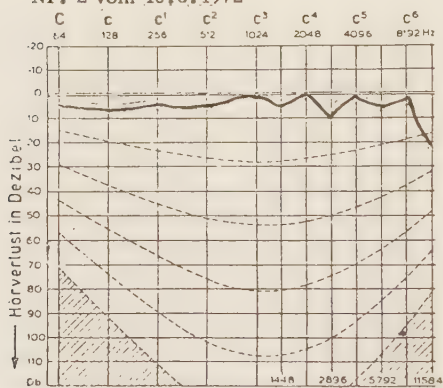
Linkes Ohr

Proband Nr. 8: Hörvermögen im Normbereich

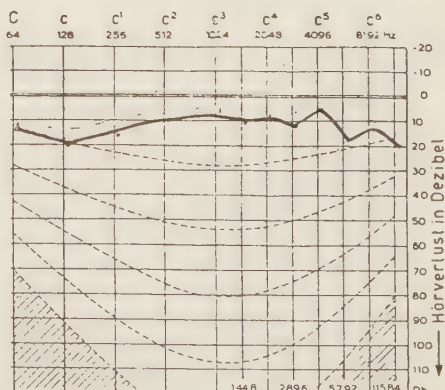
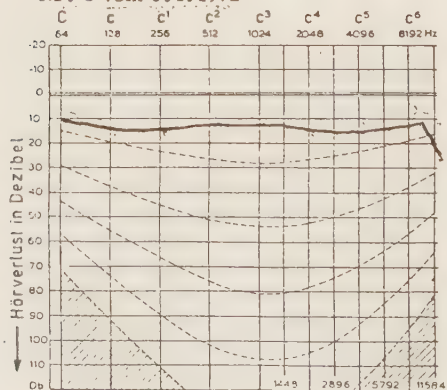
Nr. 1 vom 24.2.1972



Nr. 2 vom 16.3.1972



Nr. 3 vom 6.4.1972



Rechtes Ohr

Linkes Ohr

5. Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen

Die Ergebnisse der parallel durchgeführten Serumkonzentrations- und Urinausscheidungsbestimmungen bei Bayer und der Schering Corp. sind in folgenden Tabellen wiedergegeben.

Tabelle 1: Serumkonzentrationen nach 0,5 mg/kg

Tabelle 2: Serumkonzentrationen nach 1,0 mg/kg

Tabelle 3: Serumkonzentrationen nach 2,0 mg/kg

Tabelle 4: Urinausscheidung nach 0,5 mg/kg

Tabelle 5: Urinausscheidung nach 1,0 mg/kg

Tabelle 6: Urinausscheidung nach 2,0 mg/kg

Aus diesen Befunden geht hervor:

Die höchsten Serumkonzentrationen fanden sich:

Nach 0,5 mg/kg: Etwa je zur Hälfte eine halbe bzw. eine Stunde nach der intramuskulären Injektion

Nach 1,0 mg/kg: Bei allen Probanden nach einer halben Stunde (lediglich einmal gleiche Werte nach 1 Stunde).

Nach 2,0 mg/kg: Bei der Mehrzahl der Probanden nach einer halben Stunde.

Zusammenfassend kann hieraus geschlossen werden, daß Spitzenspiegel in der Regel etwa 30 min. nach i.m. Applikation zu erwarten sind.

Diese Spiegel erreichen durchschnittlich folgende Höhe:

Durchschnittliche Serumkonzentrationen in mcg/ml 30 min. nach i.m. Injektion		
Dosis in mg/kg KG	Bestimmung bei	
	Bayer	Schering Corp.
0,5	2,01	2,32
1,0	5,04	5,02
2,0	8,01	8,56

Serumspiegel ließen sich (außer bei Bayer nach 0,5 mg/kg) noch 8 Stunden post inj. nachweisen, und zwar in folgender Höhe:

Durchschnittliche Serumkonzentrationen in mcg/ml 8 Stunden nach i.m. Injektion		
Dosis in mg/kg KG	Bestimmung bei	
	Bayer	Schering Corp.
0,5	<0,1 ⁺	0,15
1,0	0,15	0,32
2,0	0,74	0,81

⁺ unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 mcg/ml

Die Urinausscheidung betrug innerhalb von 24 Std. post inj.:

Durchschnittlich ausgeschiedene Substanzmenge in 24 Stunden		
Dosis in mg/kg KG	Bestimmung bei	
	Bayer	Schering Corp.
0,5	51,45 %	73,87 %
1,0	+	75,86 %
2,0	+	83,01 %

⁺ Keine Bestimmung, da im Leerurin bereits eine antibakterielle Aktivität gefunden wurde.

Die Feststellung, daß eine Woche nach einmaliger i.m. Applikation von Sisomicin im "Leerurin" noch antibakterielle Aktivität gefunden wurde, deutet daraufhin, daß die Urinausscheidung von Sisomicin mindestens 8 Tage anhält.

Serumkonzentrationen nach 0,5 mg/kg i.m.

Bayer:

Proband	Angaben in mcg/ml						
	0 ^h	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h
1	+	keine Wertung, da Hemmung im Leerserum					
2	-	2,35	2,18	1,15	0,52	0,18	<0,1
3	-	1,39	2,28	1,09	0,3	0,12	<0,1
4	-	2,85	2,0	0,98	0,32	0,1 ^x	<0,1
5	-	2,28	2,1	1,4	0,72	0,21	<0,1
6	-	1,48	1,4	1,5	0,74	0,29	<0,1
7	-	2,18	2,4	1,3	0,4	0,12	<0,1
8	-	1,56	2,0	1,4	0,47	0,14	<0,1
$\bar{x}$	-	2,01	2,05	1,26	0,49	0,15	<0,1
Mdn	-	2,18	2,1	1,3	0,47	0,14	<0,1

^x = unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 mcg/ml - bei Berechnung des Mittelwertes als 0,00 gewertet.

Schering Corp.:

Proband	Angaben in mcg/ml						
	0 ^h	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h
1	-	3,0	2,9	1,7	0,9	0,4	0,2
2	-	2,8	2,8	1,3	0,7	0,3	0,1
3	-	- ^x	2,1	1,0	0,9	0,3	0,1
4	-	2,8	1,7	1,0	0,3	0,2	0,1
5	-	2,1	2,7	1,0	0,4	0,4	0,3
6	-	1,6	1,8	1,1	0,8	0,5	0,2
7	-	2,1	2,2	1,2	0,6	0,3	0,1
8	-	1,9	2,0	1,2	0,4	0,3	0,1
$\bar{x}$	-	2,32	2,27	1,18	0,62	0,33	0,15
Mdn	-	2,1	2,15	1,15	0,65	0,3	0,1

^x = kein Serum vorhanden

Serumkonzentrationen nach 1,0 mg/kg i.m.

Bayer:

Proband	Angaben in mcg/ml						
	0 ^h	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h
1	-	5,7	3,9	4,0	1,4	0,68	0,29
2	-	5,8	5,0	3,9	1,5	0,88	0,28
3	-	5,8	4,4	2,4	0,92	0,47	0,12
4	-	4,8	3,8	2,4	1,3	0,4	0,13
5	-	4,4	4,0	2,6	1,11	0,48	0,27
6	kein Serum vorhanden						
7	-	4,6	2,5	1,8	0,75	0,3	<0,1 ^x
8	-	4,2	4,0	3,0	0,5	0,19	<0,1 ^x
$\bar{x}$	-	5,0	3,94	2,87	1,06	0,48	0,15
Mdn	-	4,8	4,0	2,6	1,11	0,47	0,13

^x = unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 mcg/ml, - bei Berechnung des Mittelwertes als 0,00 gewertet.

Schering Corp.:

Proband	Angaben in mcg/ml						
	0 ^h	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h
1	-	4,6	3,7	3,0	1,3	0,8	0,5
2	-	6,2	5,4	3,4	1,4	0,6	0,4
3	-	4,7	3,9	2,0	1,0	0,6	0,2
4	-	5,7	3,6	2,0	1,1	0,6	0,3
5	-	4,2	4,2	3,1	1,1	0,7	0,4
6	kein Serum vorhanden						
7	-	5,0	3,3	2,0	1,3	0,6	0,3
8	-	4,8	3,6	2,9	0,7	0,4	0,2
$\bar{x}$	-	5,02	3,95	2,62	1,12	0,61	0,32
Mdn	-	4,80	3,70	2,90	1,10	0,60	0,30

Serumkonzentrationen nach 2, 0 mg/kg i.m.

Bayer:

Proband	Angaben in mcg/ml						
	0 ^h	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	8 ^h
1	-	5,8	5,6	5,6	2,8	1,55	0,7
2	-	7,2	7,3	3,8	2,5	1,2	0,73
3	-	6,0	6,6	5,8	3,0	1,3	0,7
4	-	7,9	7,6	4,4	1,7	0,92	0,56
5	-	8,0	8,4	6,6	3,7	2,1	1,1
6	-	10,4	8,6	6,4	2,4	1,2	0,8
7	-	9,6	7,6	6,0	2,3	1,3	0,8
8	-	9,2	6,3	5,4	1,9	0,9	0,57
$\bar{x}$	-	8,01	7,25	5,5	2,53	1,3	0,74
Mdn	-	7,95	7,45	5,7	2,45	1,25	0,71

Schering Corp.:

Proband	Angaben in mcg/ml					6 ^h	8 ^h
	0 ^h	0,5 ^h	1 ^h	2 ^h	4 ^h		
1	-	5,7	5,7	6,2	3,0	1,4	0,8
2	-	8,4	8,4	2,4	2,8	1,4	0,9
3	-	6,4	6,9	6,3	3,2	1,7	1,0
4	-	8,2	7,6	4,5	1,7	0,9	0,5
5	-	8,0	8,7	6,9	3,1	1,6	1,0
6	-	12,2	8,3	6,2	2,9	1,3	0,7
7	-	9,6	8,1	6,4	2,2	1,2	1,0
8	-	10,0	6,6	6,0	1,9	0,8	0,6
$\bar{x}$	-	8,56	7,53	5,61	2,60	1,28	0,81
Mdn	-	8,30	7,85	6,20	2,85	1,35	0,85

Urinausscheidung nach 0,5 mg/kg i. m.

Bayer:

Proband	Ausgeschiedene Menge in %				
	0 ^h	0-4 ^h	4-8 ^h	8-24 ^h	insgesamt
1	-	27,32	28,47	4,39	60,18
2	-	34,41	18,37	3,32	56,10
3	-	- x	66,33	2,92	69,25
4	-	44,57	9,46	2,35	56,38
5	-	14,45	4,4	3,41	22,26
6	-	17,97	21,06	1,44	40,47
7	-	44,73	6,95	3,15	54,83
8	-	30,15	20,46	1,55	52,16
$\bar{x}$	-	26,7	21,93	2,81	51,45
Mdn	-	28,73	19,41	3,03	55,46

x = kein Urin vorhanden

Schering Corp.:

Proband	Ausgeschiedene Menge in %				
	0 ^h	0-4 ^h	4-8 ^h	8-24 ^h	insgesamt
1	-	28,16	15,49	5,07	48,72
2	-	35,09	18,86	5,66	59,61
3	-	- x	77,53	4,00	81,53
4	-	70,35	9,28	4,64	84,27
5	-	18,66	4,26	4,80	27,72
6	-	62,53	34,93	4,05	101,52
7	-	89,04	10,95	9,58	109,57
8	-	40,32	43,51	3,22	78,05
$\bar{x}$	-	49,16	25,72	5,12	73,87
Mdn	-	40,32	17,18	4,72	79,79

x = kein Urin vorhanden

Urinausscheidung nach 1,0 mg/kg i.m.

Bayer:

Die Urinspiegel konnten nicht ausgewertet werden, da bereits die Leerurine aller Probanden antibakterielle Hemmungen zeigten.

Schering Corp.:

Proband	0 ^h	Ausgeschiedene Menge in			insgesamt
		0-4 ^h	4-8 ^h	8-24 ^h	
1	+	29,85	11,97	5,07	46,89
2	+	65,09	10,94	3,58	79,61
3	+	70,76	9,23	3,07	83,06
4	+	61,60	4,64	33,21	99,45
5	+	51,20	10,40	5,73	67,33
6	kein Urin vorhanden				
7	+	50,27	13,69	4,52	68,48
8	+	73,22	8,54	4,51	86,26
$\bar{x}$		57,42	9,91	8,52	75,86
Mdn		61,60	10,40	4,52	79,61

+ = Antibakterielle Aktivität im Leerurin

Urinausscheidungen nach 2,0 mg/kg i.m.

Bayer:

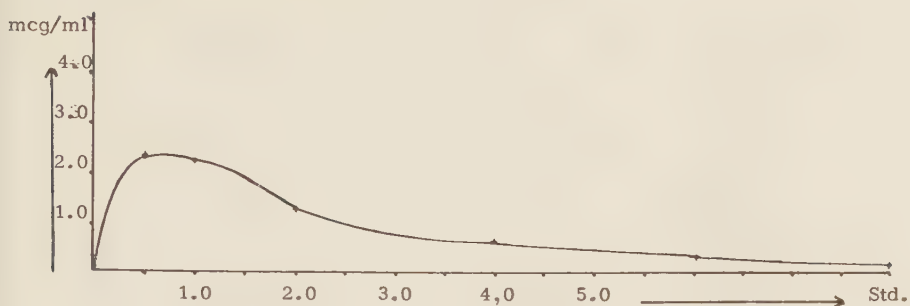
Die Urinspiegel konnten nicht ausgewertet werden, da bereits die Leerurine aller Probanden antibakterielle Hemmung zeigten.

Schering Corp.

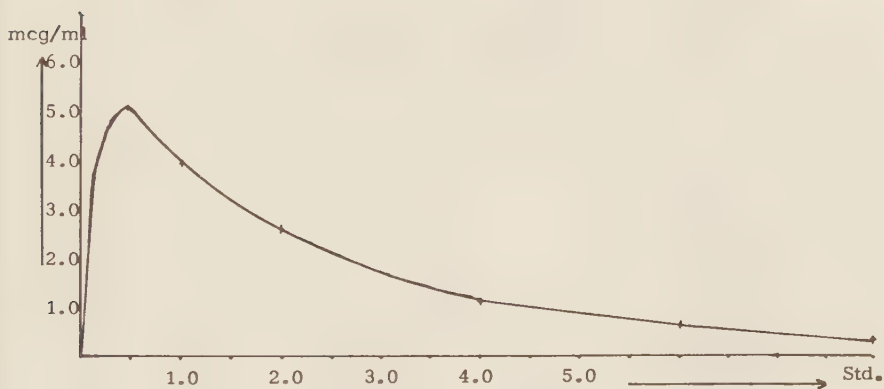
Proband	Ausgeschiedene Menge in %				
	0 ^h	0-4 ^h	4-8 ^h	8-24 ^h	insgesamt
1	+	23,66	19,08	5,21	47,95
2	+	55,56	12,35	6,50	74,41
3	+	62,92	17,23	8,53	88,68
4	+	148,92	12,58	2,85	164,35
5	+	54,33	12,93	7,00	74,26
6	+	53,16	4,36	1,58	59,10
7	+	59,31	18,69	7,26	85,26
8	+	50,56	14,83	4,75	70,14
$\bar{x}$		63,55	14,00	5,46	83,01
Mdn		54,95	13,88	5,86	74,34

+ = Antibakterielle Aktivität im Leerurin

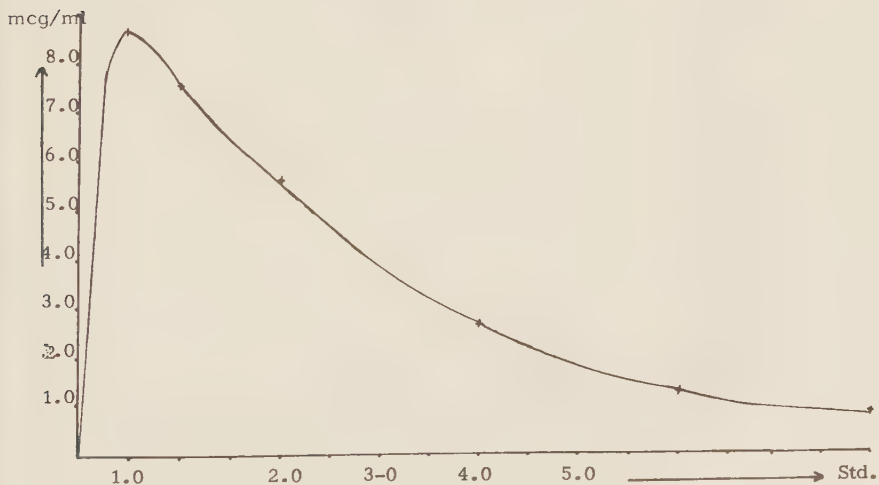
nach 0,5 mg/kg i.m.



nach 1,0 mg/kg i.m.

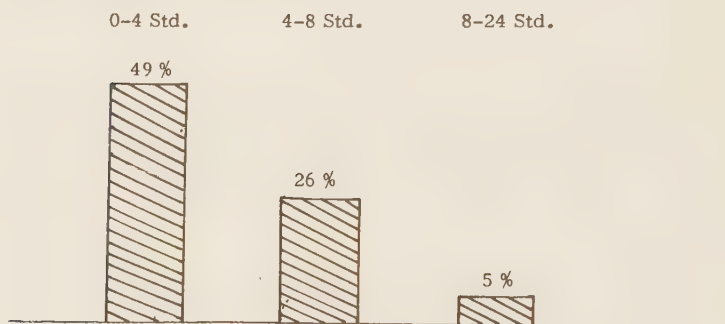


nach 2.0 mg/kg i.m.

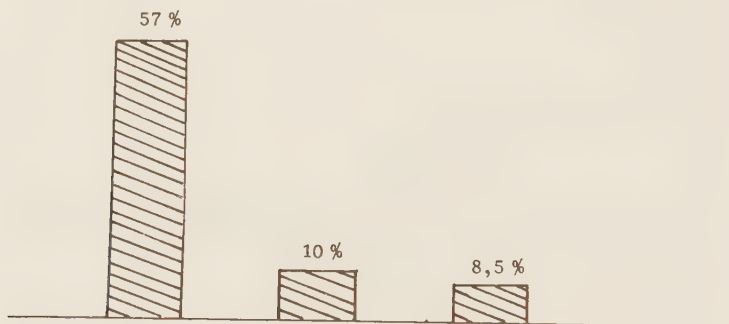


Harnausscheidung von Sisomicin nach Gabe von:

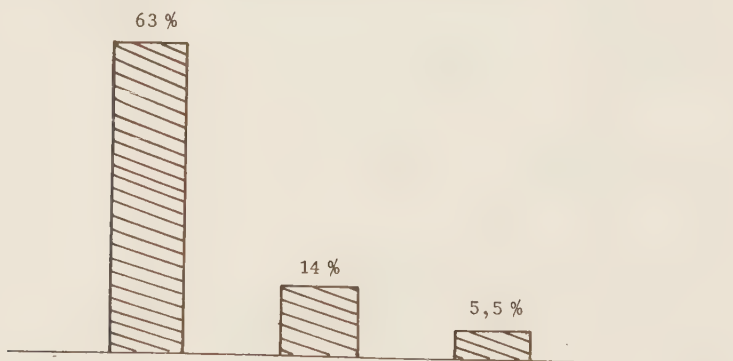
0,5 mg / kg KG



1,0 mg / kg KG



2,0 mg/kg KG



II. Versuch 2

1. Klinische Ergebnisse

1. Probanden

Gesamtzahl: 14

Diagnosen:

Proband Nr.	1: leichte Conjunctivitis, sonst gesund
	2: Systolicum über der Herzspitze und chron. Rhinitis, sonst gesund
	3: gesund
	4: leichte Bronchitis, sonst gesund
	5: gesund
	6: gesund
	7: gesund
	8: gesund
	9: gesund
	10: gesund
	11: Systolicum über der Herzspitze, sonst gesund
	12: gesund
	13: gesund
	14: gesund

Geschlecht aller Probanden: männlich

Alter, Körpergewicht und Körpergröße: folgende Tabelle

1. Probanden-Gruppe 1

Probanden Nr.	Alter J	Körpergewicht kg	Körpergröße cm
1	23	65	178
2	25	75	183
3	21	84	181
8	25	70	186
9	26	80	179
11	25	81	183
13	25	65	189

2. Probandengruppe 2

Probanden Nr.	Alter J	Körpergewicht kg	Körpergröße cm
4	26	66	178
5	23	70	168
6	26	62	173
7	27	65	182
10	26	79	185
12	25	86	183
14	24	70	177

2. Gesamtdosen und Injektionsvolumina

Jeder Proband erhielt 2 intramuskuläre Injektionen, und zwar eine zu 1,0 mg Sisomicin / kg KG und eine zu 1,0 mg Gentamicin /kg KG.

Werden die verabreichten Dosen auf das Körpergewicht der einzelnen Probanden umgerechnet, ergeben sich folgende

Gesamtdosen und -Volumina in mg bzw. ml:

Proband Nr.	Gewicht kg	Sisomicin Dosis 1,0 mg/kg		Gentamicin Dosis 1,0 mg/kg	
		Gesamt- Dosis in mg	Inj. vol. in ml	Gesamt- Dosis in mg	Inj. vol. in ml
1	64,5	64,5	2,58	64,5	1,61
2	75	75	3,00	75	1,87
3	83,5	83,5	3,34	83,5	2,08
4	66	66	2,64	66	1,65
5	70	70	2,80	70	1,75
6	62	62	2,48	62	1,55
7	65	65	2,60	65	1,63
8	70	70	2,80	70	1,75
9	80	80	3,20	80	2,00
10	79	79	3,16	79	1,97
11	80,5	80,5	3,22	80,5	2,01
12	86	86	3,44	86	2,15
13	65	65	2,60	65	1,62
14	70	70	2,80	70	1,75
Mittel	79,75	79,75	2,90	79,75	1,81
Spanne	62	62	2,48	62	1,55
	86	86	3,44	86	2,15

Sisomicin wurde in 2,5 %iger Konzentration verwendet.

Gentamicin wurde in 4,0 %iger Konzentration verwendet.

3. Subjektive Angaben zur Verträglichkeit

1. Allgemeine subjektive Verträglichkeit

Ein Proband (Nr. 14) berichtete, er habe nach der Gentamicin-Injektion mehrmals ein kurzdauerndes leichtes Summen in den Ohren bemerkt. Sonst wurden weder nach Gentamicin, noch nach Sisomicin Angaben über allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen (wie z.B. Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerz oder Juckreiz) gemacht.

2. Angaben zur lokalen Verträglichkeit

1. Beantwortung der Frage

"Hatten Sie Beschwerden im Bereich der Injektionsstelle?"

	nach Sisomicin	nach Gentamicin
Anzahl der Antworten	14	14
Beschwerden verneint	9	8
Beschwerden bejaht	5	6

2. Beantwortung der Frage:

"Wie würden Sie die Beschwerden am ehesten beschreiben?"

als leichtes Spannungs- oder Druckgefühl

als mäßigen Schmerz

als ausgesprochen unangenehmen Schmerz

nicht in dieser Weise zu klassifizieren,

sondern:

Diese und die 3 folgenden Fragen (3, 4, 5) wurden nur beantwortet, wenn Frage 1 bejaht worden war.

	nach Sisomicin	nach Gentamicin
Anzahl der Antworten	5	6
leichtes Spannungs- oder Druckgefühl	3	5
mäßiger Schmerz	2	0
ausgesprochen unange- nehmer Schmerz	0	0
nicht in dieser Weise zu klassifizieren,	0	1 (leichtes Stechen)

3. Beantwortung der Frage

"Bestanden die Beschwerden beim Gehen?
beim Sitzen?
beim Liegen?"

	nach Sisomicin	nach Gentamicin
Anzahl der Antworten	5	6
Nur beim Gehen	1	1
Nur beim Sitzen	0	5
Beim Gehen u. Sitzen	4	0
Im Liegen	0	0

4. Beantwortung der Frage

"Bestanden die Beschwerden

nur an der Injektionsstelle?

strahlten sie in das Gesäß aus?

strahlten sie in die Beine aus?"

	nach Sisomicin	nach Gentamicin
Anzahl der Antworten	5	6
Nur an der Inj. Stelle	4	6
Ausstrahlung in Gesäß	0	0
Ausstrahlung i.d. Beine	1	0

5. Beantwortung der Frage:

"Wie lange dauerte es, bis die Beschwerden vollständig abgeklungen waren?"

	nach Sisomicin	nach Gentamicin
Anzahl der Antworten	5	6
bis 1/2 Stunde	0	3
bis 1 Stunde	0	2
bis 2 Stunden	0	1
bis 3 Stunden	2	0
bis 4 Stunden	1	0
bis 8 Stunden	1	0
bis 10 Stunden	1	0

6. Beantwortung der Zusatzfragen,
24 Stunden nach der 2. Injektion

"Welche der beiden Injektionen war besser verträglich?

kein Unterschied

1. Injektion

2. Injektion

(ggf.) Warum war die eine Injektion besser verträglich als
die andere?

Angaben der Probanden	Anzahl
Angaben der Antworten	14
kein Unterschied	4
Sisomicin besser verträglich	5
Gentamicin besser verträglich	5 ⁺

Begründungen, warum Sisomicin besser verträglich war:

Proband Nr. 1: "keine Beschwerden bei der 1. Injektion"

Begründungen, warum Gentamicin besser verträglich war:

Proband Nr. 2: "da kein Spannungsgefühl"

5: "kein Schmerz während und nach der Injektion"

9: "vollständig schmerzlos"

12: "kürzere Dauer der Beschwerden".

Keine Begründungen, obwohl Beschwerden vorhanden waren:

Proband Nr. 3, 8, 10, 11, 13.

Keine Begründungen, weil weder nach Gentamicin, noch nach
Sisomicin Beschwerden verspürt wurden:

Prob. Nr. 4, 6, 7, 14.

⁺Proband Nr. 9 hatte zunächst angegeben, daß er weder nach Genta-
noch nach Sisomicin Beschwerden gehabt hätte, beurteilte aber abschlies-
send dennoch Gentamicin als das besser verträgliche Präparat.

4. Klinische Allgemeinbefunde

Die Probanden standen nach jeder Injektion unter ärztlichen Kontrolle und wurden 24 Stunden nach jeder Injektion eingehend klinisch untersucht. Die hierbei erhobenen Befunde waren bei allen Probanden im Vergleich zu den Ausgangsbefunden unverändert.

Allergische oder sonstige Allgemeinreaktionen wurden nicht beobachtet.

5. Orientierende Vestibularisfunktionsprüfungen

1/2, 1, 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden

nach jeder Injektion wurde ein Romberg-Test durchgeführt und geprüft, ob ein horizontaler Nystagmus auftritt.

Hierbei ergab sich

Orientierende Vestibularisfunktionsprüfungen	nach Sisomicin	nach Gentamicin
kein Nystagmus	14	13
Nystagmus +	0	1 ^x
Anzahl der Beobachtungen	14	14
Romberg negativ	13	14
Romberg positiv	1 ^{xx}	0
Anzahl der Beobachtungen	14	14

^x Nach 2 Std. ganz leichter Nystagmus, der bei der nächsten Kontrolle nicht mehr vorhanden war.

^{xx} Nach 4 Std. leichtes Schwanken, das bei der nächsten Kontrolle (nach 6 Stunden) nicht mehr vorhanden war.

2. Serumkonzentrationen und Urinausscheidungen

Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen und bio- metrischen Auswertung

1. Meßwerte

Aus den unter C. III. 6. angegebenen Gründen wurden nur die in den USA vorgenommenen Bestimmungen ausgewertet.

In den unten abgebildeten Tabellen sind die Meßwerte der Probanden angegeben.

Serumspiegel in mcg/ml

Prob.Nr.	30'	60'	120'	240'	360'	480'
1. Applikation: Sisomicin						
1	3,60	3,90	3,90	1,40	0,70	0,20
2	3,30	5,40	2,70	1,40		0,50
3	5,80	3,90	3,20	1,50	1,00	0,50
8	4,00	3,30	3,20	1,00	0,80	0,30
9	3,20	4,10	3,30	1,80	1,00	0,30
11	4,40	3,50	3,20	1,30	1,10	0,30
13	4,30	4,80	3,20	1,60	0,90	0,40
2. Applikation: Sisomicin						
4		3,50	2,70	1,10	0,50	0,30
5	5,70	3,70	3,10	1,80	0,70	0,30
6	5,70	4,30	2,50	1,90	0,80	0,40
7	5,30	3,80	2,40	1,20	1,10	0,30
10	4,90	3,80	2,80	1,20	0,50	0,40
12	4,10	4,90	2,90	1,10	0,50	0,40
14	3,90	4,40	3,20	1,50	0,60	0,40

Serumspiegel in mcg/ml

Prob.Nr.	30'	60'	120'	240'	360'	480'
1. Applikation: Gentamicin						
4	4,30	2,80	1,80		0,70	0,10
5	4,20	4,10	2,90	1,30	0,40	
6	3,50	4,10	3,00	1,20	0,50	0,30
7	4,60	4,60	4,70	1,60	0,60	0,40
10	3,70	4,80	4,00	1,80	0,60	0,50
12	4,20	3,30	3,10	1,50	0,30	0,70
14	3,60	4,00	3,30	1,40	0,70	0,20
2. Applikation: Gentamicin						
1	4,50	3,00	2,00	0,80	0,40	0,10
2	6,20	4,80	3,50	1,00	0,50	0,30
3		3,30	3,00	1,20	0,60	0,20
8	3,70	3,70	2,50		0,50	0,30
9	5,10	4,10		0,80	0,50	0,20
11	4,80	3,80	3,10	1,20	0,70	0,40
13	3,10	2,60	1,80	0,80	0,40	0,20

Harnausscheidungen in %

Prob.Nr.	0 - 4 Std.	4 - 8 Std.	8 - 24 Std.	0 - 24 Std.
1. Applikation: Sisomicin				
1	53,80	10,80	5,30	69,80
2	62,40	13,50	5,90	81,70
3	54,00	10,20	2,80	67,00
8	53,60	7,70	6,60	66,90
9	61,40	14,70	6,40	82,50
11	68,20	16,20	5,50	90,00
13	39,70	41,70	7,10	88,50
2. Applikation: Sisomicin				
4	65,60	11,10	5,60	82,30
5	83,10	12,30	2,80	98,30
6	35,20	24,50	7,10	66,80
7	87,10	8,20	10,00	105,20
10	51,80	14,70	6,10	72,50
12	61,20	18,10	5,20	84,50
14	7,30	49,00	7,10	63,40

Harnausscheidung in %

Prob.Nr.	0 - 4 Std.	4 - 8 Std.	8 - 24 Std.	0 - 24 Std.
1. Applikation: Gentamicin				
4	71,80	8,30	3,30	83,50
5	70,00	12,00	2,70	84,70
6	59,70	14,50	7,40	81,80
7	67,20	14,90	6,50	88,60
10	63,50	17,20	7,00	87,70
12	66,90	12,90	3,80	83,60
14	66,80	9,60	9,80	86,30
2. Applikation: Gentamicin				
1	55,00	13,00	2,30	70,30
2	79,10	9,90	4,70	93,60
3	60,10		13,10	73,20
8	61,10	7,60	4,00	72,70
9	80,50	17,10	4,00	101,60
11	87,40	10,50	6,10	104,00
13	65,50	9,40	4,30	79,20

2. Vergleich der Probandengruppen

Die Probandengruppen wurden mit Hilfe des t-Tests auf Unterschiede im Alter, Körpergewicht und Körpergröße geprüft. Gruppe 1 erhielt zunächst Sisomicin, denn Gentamicin appliziert, Gruppe 2 in der umgekehrten Reihenfolge.

Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede bis auf eine vielleicht auffällige aber nicht signifikant höhere Körpergröße der Gruppe 1.

Probandengruppe	Alter (Jahre)	Körpergew. (kg)	Körpergr. (cm)
	Mittel + Std. (Min - Max)	Mittel + Std. (Min - Max)	Mittel + Std. (Min - Max)
1	Zuerst Sisomicin	24,3 ± 1,7	74,3 ± 7,8
	dann Gentamicin	(21 - 26)	(65 - 84)
2	Zuerst Gentamicin	25,3 ± 1,4	71,1 ± 8,5
	denn Sisomicin	(23 - 27)	(62 - 86)
Irrtumswahrscheinlichkeit (t-Test , FG : 12)		0,26	0,49
			0,11

3. Serumspiegel

Die nächste Tabelle (Tab. 1) gibt die Mittelwerte für die beiden Präparate. Im Serumspiegel liegt Sisomicin generell über Gentamicin. Inwieweit diese Unterschiede signifikant sind, bleibt zu prüfen. Tab. 2 enthält die Mittelwerte nach Schätzung der fehlenden Werte. Die Varianzanalyse der logarithmierten Serumspiegelwerte (Tab. 3) zeigt einen hochsignifikanten Behandlungsunterschied. Dies bedeutet, daß der Sisomicin-Serumspiegel, gemittelt über die Zeitpunkte, höher liegt. Daneben ist aber auch die Wechselwirkung Behandlung/Zeitpunkte signifikant, was bedeutet, daß zu den verschiedenen Zeitpunkten der Unterschied Sisomicin/Gentamicin nicht konstant ist.

Auch der Zeitverlauf ist hoch signifikant. Die Probanden unterscheiden sich hinsichtlich ihres mittleren Serumspiegels intra-individuell signifikant. Dies deutet möglicherweise darauf hin, daß die körpergewichtskorrigierte Dosis nicht vollständig Unterschiede in der Serumkonzentration erfassen konnte.

Serumspiegel Tabelle 1:

Mittelwerte, Standardabweichungen

Minimum/Maximum, Zahl der Werte (N)

	Serumspiegel (mcg/ml)					
	30'	60'	120'	240'	360'	480'
SISOMICIN						
Mittel	4,48	4,09	3,02	1,41	0,78	0,36
Standard- abweichung	0,92	0,60	0,39	0,29	0,22	0,09
Minimum	3,20	3,30	2,40	1,00	0,50	0,20
Maximum	5,80	5,40	3,90	1,90	1,10	0,50
N	13	14	14	14	13	14
GENTAMICIN						
Mittel	4,25	3,79	2,98	1,22	0,53	0,30
Standard- abweichung	0,81	0,71	0,84	0,33	0,13	0,17
Minimum	3,10	2,60	1,80	0,80	0,30	0,10
Maximum	6,20	4,80	4,70	1,80	0,70	0,70
N	13	14	13	12	14	13

Serumspiegel Tabelle 2:

Mittelwerte (einschließlich geschätzte Werte)

	Serumspiegel (mcg/ml)					
	30'	60'	120'	240'	360'	480'
1. Applikation						
Sisomicin	4,77	4,06	2,80	1,40	0,67	0,36
Gentamicin	4,44	3,61	2,61	1,04	0,51	0,24
Mittel	4,60	3,84	2,70	1,22	0,59	0,30
2. Applikation						
Sisomicin	4,08	4,13	3,24	1,43	0,90	0,36
Gentamicin	3,99	3,96	3,26	1,43	0,54	0,33
Mittel	4,04	4,04	3,25	1,43	0,72	0,34
Gesamt						
Sisomicin	4,42	4,10	3,02	1,42	0,78	0,36
Gentamicin	4,22	3,78	2,94	1,24	0,52	0,28
Mittel	4,32	3,94	2,98	1,33	0,65	0,32

Varianztabelle der Logarithmen der Serumkonzentrationen in mcg/ml, Tabelle 3

Ursache	FG	SAQ	DQ	F	N 1	N 2	P
Mittel	1	5,1428	5,1428	162,7468	1	12	<0,0001
Beh. / Reihf.	1	0,0095	0,0095	0,3006	1	12	0,60
Probanden I	12	0,3797	0,0316	1,2015	12	12	0,38
Behandl.	1	0,2591	0,2591	9,8517	1	12	0,009
Reihenf.	1	0,0601	0,0601	2,2852	1	12	0,16
Probanden II	12	0,3160	0,0263	2,2672	12	53	0,03
Zeitpunkte	5	31,2633	6,2527	539,0259	5	60	<0,0001
Beh./Reihf./Zeitp.	5	0,0653	0,0131	1,1293	5	60	0,36
Prob. I/Zeitp.	60	0,6967	0,0116	1,0000	60	53	0,51
Beh./Zeitp.	5	0,1568	0,0314	2,7069	5	53	0,03
Reihf./Zeitp.	5	0,0953	0,0191	1,6466	5	53	0,17
Prob. II/Zeitp.	53	0,6152	0,0116				

4. Harnausscheidung in recovery (%)

Die Harnausscheidung wurde als Prozentwert der verabreichten variablen Dosis übernommen. Nach Logarithmierung entspricht sie der Differenz der Logarithmen von Dosis und Ausscheidung in mg. Neben einer auffälligen (nicht signifikanten) Probandenheterogenität (interindividuell) bestehen noch auffällige (nicht signifikante) Unterschiede der Ausscheidung in % zu den drei Zeitpunkten. Die Ausscheidung von Sisomicin ist gegenüber Gentamicin im Zeitraum 0 - 4 h geringer, später aber höher. Die Zeiträume selbst unterscheiden sich natürlich hochsignifikant in der recovery.

Innerhalb von 24 Stunden wurden im Mittel 80 % der verabreichten Sisomicin- und 85,6 % der Gentamicindosis im Urin ausgeschieden. Von einem Teil der Probanden wurde über 13 Tage täglich der Urin gesammelt und auf antibakterielle Aktivität untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß sowohl bei den Probanden, die Sisomicin als auch bei denen, die Gentamicin erhalten hatten, über den gesamten Zeitraum antibakteriell wirksame Substanz in geringer Menge im Urin ausgeschieden wurden.

Harnausscheidungen: Tabelle 1

Mittelwerte, Standardabweichungen / Minimum, Maximum

Zahl der Werte (N)

	Harnausscheidung (%)		
	0 - 4 Std.	4 - 8 Std.	8 - 24 Std.
SISOMICIN			
Mittel	56,03	18,05	5,96
Standardabweichung	19,89	12,42	1,80
Minimum	7,30	7,70	2,80
Maximum	87,10	49,00	10,00
N	14	14	14
GENTAMICIN			
Mittel	68,19	12,07	5,64
Standardabweichung	8,99	3,18	2,98
Minimum	55,00	7,60	2,30
Maximum	87,40	17,20	13,10
N	14	13	14

Harnausscheidungen: Tabelle 2

Mittelwerte (einschließlich geschätzter Werte)

	Harnausscheidung (%)		
	0 - 4 Std.	4 - 8 Std.	8 - 24 Std.
1. Applikation			
Sisomicin	55,90	19,70	6,27
Gentamicin	69,81	10,86	4,29
Mittel	62,86	15,28	5,28
2. Applikation			
Sisomicin	56,16	16,40	5,66
Gentamicin	66,56	12,77	5,79
Mittel	61,36	14,58	5,72
Gesamt			
Sisomicin	56,03	18,05	5,96
Gentamicin	68,18	11,82	5,04
Mittel	62,10	14,94	5,50

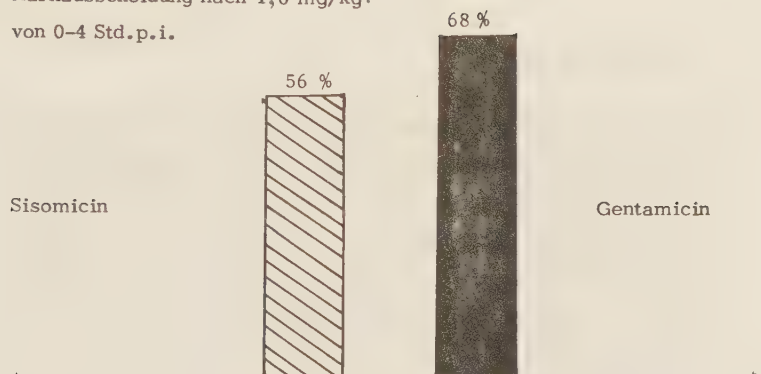
Harnausscheidung Tabelle 3

Varianztabelle der Logarithmen der Harnausscheidung in %

Ursache	FG	SAQ	DQ	F	N 1	N 2	P
Mittel	1	120,8730	120,8730	4777,5889	1	12	<0,0001
Beh./Reihf.	1	0,0186	0,0186	0,7352	1	12	0,41
Probanden I	12	0,3036	0,0253	2,3426	12	12	0,08
Behandl.	1	0,0161	0,0161	1,4907	1	12	0,25
Reihenf.	1	0,0123	0,0123	1,1389	1	12	0,31
Probanden II	12	0,1295	0,0108	0,2590	12	22	0,99
Zeiträume	2	15,7859	7,8930	173,8546	2	24	<0,0001
Beh./Reihf./Zeitr.	2	0,0706	0,0353	0,7775	2	24	0,48
Prob. I/Zeitr.	24	1,0885	0,0454	1,0887	24	22	0,43
Beh./Zeitr.	2	0,2698	0,1349	3,2350	2	22	0,06
Reihf./Zeitr.	2	0,0056	0,0028	0,0671	2	22	0,94
Prob. II/Zeitr.	22	0,9181	0,0417				

Harnausscheidung nach 1,0 mg/kg:
von 0-4 Std.p.i.

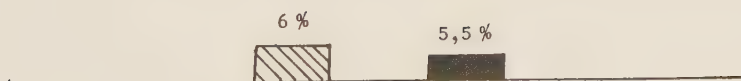
- 77 -



von 4-8 Std. p.i.



von 8-24 Std. p.i.



5. Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse unter Einbeziehung von Alter, Körpergewicht und Körpergröße der Probanden ermöglicht Behandlungseffekte zu den einzelnen Zeitpunkten zu erkennen (siehe folgende Tab.)

Es ergibt sich, daß signifikant höhere Serumspiegelwerte für Sisomicin nach 360 und 480 Min. bestehen. Der Unterschied zwischen der ersten und zweiten Applikation ist signifikant nach 120 und 240 Minuten.

Das Körpergewicht hat auf den Serumspiegel nach 480 Minuten einen deutlichen positiven Einfluß.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind wegen der erfolgten Schätzung der fehlenden Werte nicht so sicher wie die der univariaten Auswertung, Unterschiede sind hinsichtlich ihres Signifikanzniveaus überschätzt.

Einflußgrößen	Zielgrößen Serum (mcg/ml)						Harn (%)		
	30'	60'	120'	240'	360'	480'	0-4	4-8	8-24(Std.)
Behandlung	-	-	-	-	0,0006	0,04	0,09	0,11	0,08
Reihenfolge	-	-	0,07	0,10	0,05	-	-	-	-
Beh./Reihf.	-	-	-	-	0,10	-	-	-	-
Alter	-	-	-	-	-	-	-	-	0,09
Gewicht	-	-	-	-	-	0,04	-	-	-
Größe	-	-	-	-	-	0,08	-	-	-

Irrtumswahrscheinlichkeiten $\leq 0,15$

Logarithmen der Zielgrößendaten

6. Ergebnisse der Compartment - Analyse

Die nächste Tabelle gibt die Sekundär-, und die Tertiärparameter des 2 Compartment-Modells, das unter C. III. 7.(Abb.2) beschrieben wurde. Die Korrelationen zwischen den Sekundärparametern sind für Sisomicin geringer als für Gentamicin. Dies bedeutet, daß die Parameter der folgenden Tabelle sich für Sisomicin weniger ändern, wenn neue Daten hinzukommen, als dies für Gentamicin der Fall ist.

Die "Anfangskonzentration" ist eine fiktive Größe, welche die Höhe der Serum-Spiegel über die gesamte Zeit gewährleistet. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Präparaten.

Die "Resorptionsrate" ist der prozentuale Anteil des im Muskel-Depot verfügbaren Antibiotikums, der pro Minute in die Blutbahn gelangt.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Präparaten.

Die "Ausscheidungsrate" ist der prozentuale Anteil des im Verteilungsraum verfügbaren Antibiotikums, der pro Stunde eliminiert oder metabolisiert wird. Sie ist für Sisomicin signifikant niedriger als für Gentamicin.

Der "Verteilungsraum" ist eine theoretische für jedes Antibiotikum spezifische Größe. Es wird in 1/100kg Körpergewicht angegeben. Für Gentamicin geben KOEPE und HÖFFLER 19,3 + 4,47 1/100 kg KG an. Dieser Wert steht mit dem hier erhaltenen Wert von 18,6 1/100 kg KG in guter Übereinstimmung. Sisomicin unterscheidet sich in dieser Hinsicht offenbar nicht oder nicht wesentlich von Gentamicin. (10)

Die "Serum-Gesamtaktivität" ist das Flächenintegral unter der Blutspiegelkurve von Null bis Unendlich. Sie hat die Dimension Konzentration x Zeit und gibt - gleiche MHK - Werte und gleiche Eiweißbindung vorausgesetzt - ein gutes Maß für die Wirkung oder - besser - die Möglichkeit der Einwirkung ab. Wegen der geringeren Ausscheidungsrate ist sie offenbar für Sisomicin größer als für Gentamicin.

Die verschiedenen Halbwertszeiten werden in der Literatur oft diskutiert. Dessen ungeachtet haben sie für Mehrcompartmentmodelle nach ATKINS keine biologische Bedeutung. (8)

Da die Serum-Spiegel von Sisomicin in der Beobachtungszeit im Mittel höher liegen als die von Gentamicin, trifft dies natürlich auch für die Serum-Spiegel derjenigen Zeit zu, vor und nach welcher je 50 % der Serum-Gesamtaktivität liegen, oder - biometrisch gesprochen - für den Median des Serum-Spiegels.

In den anschließenden Abbildungen sind die theoretischen Kurven, d.h. die Erwartungswerte aufgrund der Modellvorstellung von Abb. 2 (C.III.7.) zusammen mit den Meßwerten geplottet. Man erkennt die große individuelle Streuung im Anfangsteil beider Kurven.

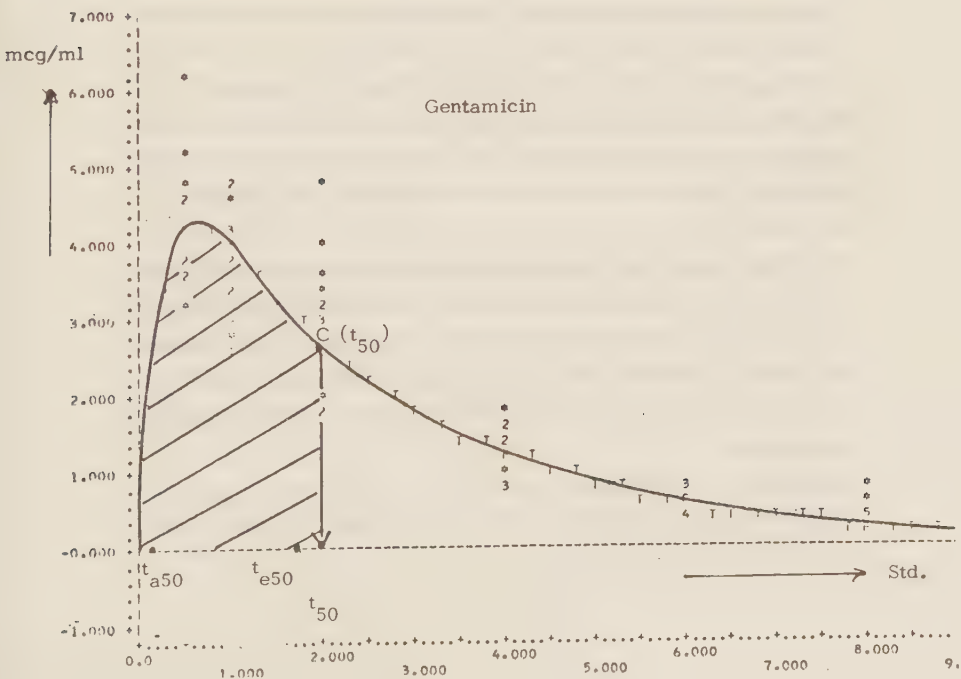
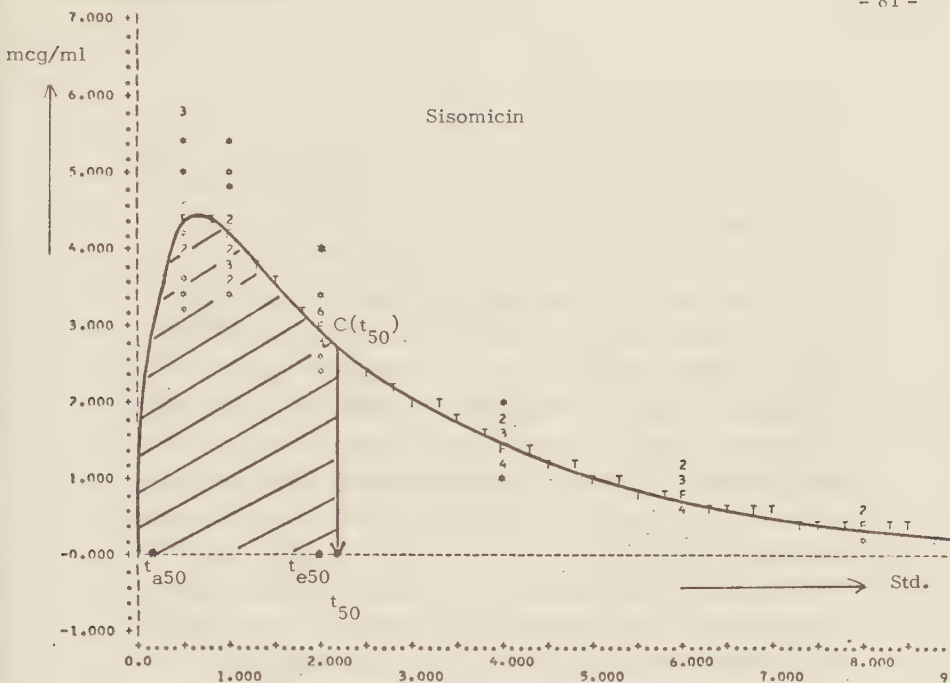
Sekundärparameter des 2-Compartment-Modells

Sekundärparameter	Dimension	Symbol	Gentamicin	Sisomicin
Anfangskonzentration	$\mu\text{g/ml}$	D/V_c	$5,38 \pm 0,47$	$5,53 \pm 0,29$
Resorptionsrate	$\%/min$	k_a	$7,5 \pm 2,0$	$7,8 \pm 1,8$
Ausscheidungsrate	$\%/h$	k_e	$39,5 \pm 1,6$	$35,1 \pm 1,0$

Tertiärparameter des 2-Compartment-Modells

Tertiärparameter	Dimension	Symbol	Gentamicin	Sisomicin
Verteilungsraum	1/100 kg	$V_c \times 100$	18,6	18,1
Serum-Gesamtaktivität	$\mu\text{g} \times h/\text{ml}$	$A_{t=0 \rightarrow \infty}$	13,6	15,8
Aktivitäts-Halbwertszeit	h	t_{50}	2	2 1/5
Serum-Spiegel zur Aktivitäts-Halbwertszeit	$\mu\text{g/ml}$	$C(t_{50})$	2,69	2,77
Resorptions-Halbwertsz.	min.	t_{a50}	9	9
Ausscheidungs-Halbwertszeit	h	t_{e50}	1 3/4	2

Serumkonzentrationen



E D i s k u s s i o n =====

I. Versuch 1

Die Untersuchungen wurden an 8 gesunden männlichen Probanden im Alter von 18 bis 26 Jahren durchgeführt, deren Größe und Gewicht keine Extremwerte aufwiesen.

7 Probanden erhielten je 3 intramuskuläre Injektionen in ansteigender Dosierung von 0,5, 1,0 und 2,0 mg Sisomicin /kg KG, zwischen jeder Injektion lag ein Zeitraum von einer Woche. Der 8. Proband konnte aus äußeren Gründen nur die Injektion von 0,5 und 2,0 mg/kg erhalten.

Die allgemeine Verträglichkeit war gut. Allergische oder sonstige Allgemeinreaktionen traten nicht auf. Bei den klinischen Kontrolluntersuchungen der Haut, der inneren Organe und des Nervensystems wurden keine Befunde erhoben, die von den Ausgangsbefunden abwichen. Hinsichtlich der lokalen Verträglichkeit gab es keine Klagen nach der niedrigsten Dosis, nach der mittleren wurde einmal ein ziehender Schmerz angegeben, und nach der höchsten Dosis berichteten drei Probanden über ein Spannungsgefühl an der Injektionsstelle, das wahrscheinlich durch das injizierte Volumen von 4,5 bis 6,3 ml zu erklären ist. Insgesamt kann die lokale Verträglichkeit als gut bezeichnet werden.

Die Vestibularisfunktion wurde nach jeder Injektion anhand des Nystagmus und des Romberg-Tests 7 mal geprüft. Der Romberg-Test war bei allen Probanden stets negativ. Nach 0,5 und 1,0 mg/kg wurde in keinem Fall ein Nystagmus beobachtet, nach der höchsten Dosis war bei zwei Probanden ein 4 bzw. 8 Stunden lang anhaltender leichter Nystagmus festzustellen.

Diese beiden Probanden hatten keinerlei subjektive Erscheinungen wie Schwindel o.dgl., drei andere gaben jedoch leichte subjektive Beschwerden an.

Proband Nr. 4, der bei der Voruntersuchung als "vegetativ labil und wehleidig" charakterisiert worden war, schilderte nach 1,0 mg/kg und 2,0 mg/kg eine Vielzahl uncharakteristischer Beschwerden (Gefühl des fehlenden Druckausgleichs zwischen Tube und Mittelohr, schlechte Alkoholverträglichkeit, Mittelohrschmerzen u.a.m.).

Angesichts der Schwierigkeit der Beurteilung subjektiver Beschwerden in einer offenen Prüfung können seine Angaben nur mit Vorbehalt bewertet werden. Das gleiche gilt für Proband Nr. 5, der nach 0,5 mg/kg leichten Schwindel und nach 1,0 mg/kg über Ohrgeräusche klagte, der jedoch nach der höchsten Dosis keine Beschwerden hatte.

Proband Nr. 8 berichtete nach Gabe von 2,0 mg/kg über leichten Schwindel 1 Std. post inj.

Die Vestibularisfunktion zeigte insgesamt keine ernstere oder anhaltende Störung.

Blutdruck und Puls wiesen Schwankungen auf, die sich noch im physiologischen Bereich bewegten. Auffallend war lediglich, daß es 8 Stunden nach Gabe der höchsten Dosis von 2,0 mg/kg bei 2 Probanden zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks von 130/75 (bzw. 130/65) auf 100/70 mm Hg kam. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Serumkonzentration von Sisomicin nur noch etwa 1/10 des Halbstundenwertes, und rund 50 % waren bereits im Urin ausgeschieden. Es ist daher nicht wahrscheinlich, daß diese Befunde mit der Gabe der Prüfsubstanz ursächlich im Zusammenhang gebracht werden können.

Die axillär gemessenen Körpertemperaturen zeigten keine über den physiologischen Bereich hinausgehenden Schwankungen.

Temperatursteigerungen über 37° C traten nicht auf.

Alle EKG-Befunde vor und nach den Injektionen von Sisomicin entsprachen der Norm.

Abgesehen von etwas verlängerten und vertieften Schlafstadien, die klinisch bedeutungslos sind, zeigten die EEG-Ableitungen keine wesentlichen Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangsbefunden.

Kontroll-Audiogramme wurden einige Tage sowie 3 - 4 Wochen nach der Injektion der höchsten Dosis angefertigt und zeigten keinen Einfluß der Prüfsubstanz auf des Hörvermögen.

Die gefundenen Serumkonzentrationen bei einer Applikation von 0,5mg/kg stimmen in der Höhe mit den Werten der 1. pharmakokinetischen Studie überein, die im Pharma-Forschungszentrum der Fa. Bayer AG durchgeführt wurde.

Bei einer Applikation von 1,0 bzw. 2,0 mg/kg konnten erwartungsgemäß im Durchschnitt 2- bzw. 4-fach höhere Werte als bei der Applikation von 0,5 mg/kg erreicht werden.

Die Parallelbestimmungen, die in den Laboratorien der Schering Corp., Bloomfield / USA, durchgeführt wurden, zeigen ein Ergebnis, welches im Durchschnitt um 10 bis 20 % höher liegt.

Eine Erklärung könnte in der unterschiedlichen Anlage des Standards zu suchen sein.

Nach Untersuchungen bei Fa. Bayer wurde bei einer Dosis von 0,5 mg/kg innerhalb von 24 Stunden etwa die Hälfte der verabreichten Substanz im Urin wieder ausgeschieden, nach den Untersuchungen der Schering Corp. lag diese Ausscheidung bei ca. 74 %.

Obwohl ein Intervall von 7 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen von 0,5 zu 1,0 und 2,0 mg/kg gewählt wurde, konnte bei den Probanden vor der Injektion von 1,0 und 2,0 mg/kg im Leerurin antibakterielle Aktivität gefunden werden. Auf eine Bestimmung der Konzentrationen im Urin wurde deshalb bei Bayer in diesen Fällen verzichtet.

Dieser Befund läßt darauf schließen, daß die Urinausscheidung von Sisonicin mindestens 7 Tage lang anhält.

II. Versuch 2

In diesem individuellen Kreuzversuch wurden klinische Verträglichkeit sowie Serumspiegel und Harnausscheidungen (als recovery) nach intramuskulärer Injektion von 1 mg/kg KG Sisomicin bzw. Gentamicin verglichen. Die Probanden waren männlich, $25 \pm 1,6$ Jahre alt, 73 ± 8 kg schwer und 180 ± 5 cm groß. Die Behandlungsgruppen wichen hinsichtlich dieser Merkmale nicht signifikant voneinander ab. Keiner der Probanden litt an einer Krankheit, durch die eine Beeinflussung der Befunde zu erwarten war.

Je 7 Probanden erhielten entweder zuerst 1 mg Sisomicin/kg KG i.m. und 13 Tage später die gleiche Dosis Gentamicin oder umgekehrt. Die Reihenfolge wurde durch Zufallszahlen randomisiert.

Die durchschnittliche Gesamtdosis betrug für Sisomicin und Gentamicin 80 mg/Proband. Sisomicin wurde in 2,5 %iger Konzentration verwendet, Gentamicin als 4 %ige Lösung.

Dementsprechend war das Injektionsvolumen bei Sisomicin mit durchschnittlich 2,9 ml etwas höher als bei Gentamicin mit 1,8 ml.

Ein Proband bemerkte nach der Gentamicin-Injektion mehrmals ein kurzdauerndes leichtes Summen in den Ohren. Sonst traten weder nach Sisomicin, noch nach Gentamicin subjektive oder objektivierbare Allgemeinreaktionen (wie Schwindel, Ohrensausen, Übelkeit, Brechreiz, Kopfschmerzen, Juckreiz oder Exantheme) auf.

Anhand einer Reihe vorher festgelegter Fragen wurden die Probanden nach jeder Injektion hinsichtlich der lokalen Verträglichkeit befragt. Die Probanden hatten keine Kenntnis, welches der beiden Präparate zuerst injiziert worden war. Nach Sisomicin gaben 9, nach Gentamicin 8 Probanden an, keine lokalen Beschwerden verspürt zu haben. Die übrigen berichteten über leichte (in 2 Fällen nach Sisomicin über mäßige) Lokalschmerzen inform eines Druck- oder Spannungsgefühles, das nur im Sitzen oder beim Gehen, nicht jedoch im Liegen bemerkt wurde und das nach Sisomicin etwas länger anhielt als nach Gentamicin.

4 Probanden sahen keinen Unterschied in der lokalen Verträglichkeit der beiden Präparate, 5 hielten Sisomicin und 5 Gentamicin für besser verträglich.

Klinische Untersuchungen, die vor und nach jeder Injektion vorgenommen wurden, ergaben keine unterschiedlichen Befunde.

Die Vestibularisfunktion wurde anhand des Nystagmus und des Romberg-Testes klinisch überprüft. Hierbei wurde einmal nach Gentamicin ein leichter Nystagmus und einmal nach Sisomicin ein leichtes Schwanken im Romberg-Test festgestellt. Beide Erscheinungen waren bereits bei der 2 Stunden später erfolgten Kontrolle nicht mehr nachweisbar. In allen übrigen Fällen kam es weder zu einem Nystagmus, noch zu einem positiven Romberg. Insgesamt konnte also keine nennenswerte Beeinträchtigung der Vestibularisfunktion und kein verwertbarer Unterschied zwischen den beiden Prüfpräparaten festgestellt werden.

Es kann somit festgestellt werden, daß Sisomicin und Gentamicin gut vertragen wurden und daß im Hinblick auf die Verträglichkeit keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Präparaten festgestellt werden konnten.

Serumspiegel wurden nach 30, 60 120, 240, 360 und 480 Minuten bestimmt. Die Harnausscheidung wurde für die Zeiträume 0 - 4, 4 - 8 und 8 - 24 Stunden als recovery angegeben.

Die mikrobiologischen Untersuchungen zu Pharmakokinetik wurden parallel bei Bayer und bei der Scherin/Corp., USA, durchgeführt. Dabei wurde mit unterschiedlicher Methodik vorgegangen:

Zur Anlage des Standards wurden bei Bayer die (mit unterschiedlichen Zuschlägen versetzten) Prüfsubstanzen und bei der Schering Corp. Sisomicin- und Gentamicin-Reinsubstanz verwendet.

Da der Vergleich mit der Reinsubstanz die zuverlässigeren Werte liefert, wurden Auswertung nur die in USA erhobenen Befunde zugrunde gelegt.

Hierbei ergab sich:

Spitzenspiegel wurden im Serum 30 min nach der i.m. - Injektion gefunden: Nach Sisomicin im Mittel 4,5, nach Gentamicin 4,2 mcg/ml. Die Urinausscheidung innerhalb von 24 Stdunden betrug etwa 80 % der verabreichten Sisomicin- und 85,6 % der Gentamicindosis.

Sowohl nach Sisomicin als auch nach Gentamicin konnten bis zu 13 Tagen nach der Injektion antibakteriell wirksame Substanzen im Urin nachgewiesen werden.

Eine biometrische Auswertung ergab:

Neben den im Mittel höheren Serumwerten für Sisomicin sind diese Unterschiede nach 6 und 8 Stunden signifikant höher und zwar empirisch um 47 % bzw. 20 %, nach dem zugrunde gelegten varianzanalytischen Modell um 47 % bzw. 43 %.

Zu den verschiedenen Zeitpunkten bestehen unterschiedlich höhere Sisomicin-Spiegel.

Die prozentuale Harnausscheidung ist bei der 0 - 4 Stundenportion für Sisomicin auffällig niedriger als für Gentamicin, empirisch 56 % gegenüber 68 %. Später, in den Zeiträumen 4 - 8 und 8 - 24 Stunden, liegt Sisomicin geringfügig über Gentamicin. Auch hier sind die Behandlungsunterschiede zu den verschiedenen Zeiträumen signifikant.

Die Ergebnisse der Serumspiegel-Bestimmungen wurden einer Compartmentanalyse unterworfen. Sie reichten nicht aus, um eine Information bezüglich des Übertritts der Antibiotika ins Gewebe und der Rückresorption ins Blut zu bekommen, jedoch konnte festgestellt werden, daß die signifikanten Unterschiede der Serum-Spiegel auf einer geringeren Ausscheidungsrate des Sisomicin gegenüber derjenigen von Gentamicin beruhen. Sisomicin wird pro Stunde zu 35 ± 1 %, Gentamicin zu 39 ± 2 % eliminiert. Bei wohl gleicher Resorptionsrate und wohl gleichen Verteilungsräumen, die gut mit entsprechenden Literaturangaben übereinstimmen, resultiert eine grössere Einwirkungsmöglichkeit (Flächenintegral unter der Serum-Spiegel-Kurve) von Sisomicin im Vergleich zu Gentamicin.

III. Vergleich mit vergangener pilot - study

In einer orientierenden cross-over-study wurde Sisomicin im Vergleich zu Gentamicin bereits 1971 an 6 gesunden männlichen Probanden bei der Fa. Bayer AG getestet. Jeder Proband erhielt eine einmalige Injektion von 0,5 mg Sisomicin /kg KG und 2 Tage später die gleiche Dosis Gentamicin (Refobacin[®]). Die Mehrzahl der Probanden gab an, daß nach Sisomicin die Beschwerden geringer ausgeprägt waren kürzer anhielten als nach Gentamicin. Möglicherweise war die unterschiedliche Verträglichkeit durch die verschiedenen Konzentrationen bedingt.

Bei unserem Versuch 1 zur Verträglichkeit ansteigender Dosen wurden die intraglutealen Injektionen gut vertragen, objektiv konnten keinerlei lokale Reaktionen festgestellt werden. Subjektive Beschwerden wurden nach 0,5 mg/kg KG Sisomicin keine, nach 1,0 mg/kg von nur einem Probanden leichte Schmerzen im Glutæalbereich, nach 2,0 mg/kg von 3 der 8 Probanden ein Spannungsgefühl angegeben.

Die allgemein gute Verträglichkeit von Sisomicin wurde auch durch unseren Versuch 2 der Vergleichstudie mit Gentamicin wieder bestätigt.

Nach Sisomicin spürten 9, nach Gentamicin 8 Probanden keinerlei Beschwerden. Die übrigen 5 bzw. 6 Probanden berichteten über leichte Lokalbeschwerden im Sitzen oder Gehen, die nach Sisomicin etwas länger anhielten.

4 Probanden sahen keinen Unterschied, 5 hielten Sisomicin und 5 Gentamicin für besser verträglich. Allergische oder sonstige Allgemeinreaktionen, die mit der Gabe der Prüfsubstanzen ursächlich in Verbindung gebracht werden könnten, traten weder bei der Studie 1 der Fa. Bayer AG noch bei den hier beschriebenen nächsten beiden Versuchen auf.

Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpertemperatur wiesen bei allen Versuchen keine pathologischen Veränderungen auf.

IV. Kritik der Methode

Versuch 1 wurde an 8 Probanden, Versuch 2 an 14 Probanden durchgeführt. Je geringer aber die Zahl der Untersuchungswerte, desto größer ist die Ungenauigkeit der statistischen Auswertungen. Ebenso birgt der Ausfall einer oder mehrerer Testpersonen bei einem Versuchsablauf, wie er in dieser Arbeit beschrieben ist, die Gefahr keinerlei statistisch verwertbaren Ergebnisse zu bekommen.

V. Lücken der Arbeit

Hämatologische-, und biochemische Serum- und Urinuntersuchungen, die über die Verträglichkeit und Toxizität von Sisomicin eine wichtige Aussage ergeben, sind hier nicht aufgeführt, da sie Gegenstand der Doktorarbeit meines Kollegen W. Goldmann sind.

VI. Aussichten und Anregungen für weitere Untersuchungen

Im nächsten Schritt sollte man Sisomicin am Patienten testen.

Hinsichtlich Verträglichkeit und Kinetik sind dabei ähnliche Ergebnisse wie bei unseren Tests zu erwarten.

Interessante Aufschlüsse über die therapeutische Anwendbarkeit werden sich bei Versuchen mit höheren Dosen, über längere Zeit hinweg gegeben, zeigen. Vor allem müßte hierbei die Frage der Kumulation geklärt werden.

Die Kinetik und Verträglichkeit bei Patienten mit Ausscheidungsstörungen wäre ein nächster Punkt der geprüft werden muß.

Ebenso sollte die Anwendbarkeit bei Kindern untersucht werden.

Weiterhin könnte Sisomicin als lokales Therapeutikum getestet werden.

F Z u s a m m e n f a s s u n g
=====

Sisomicin, ein neues Aminoglycosid-Antibiotikum, wurde in zwei Versuchen an 8 bzw. 14 gesunden männlichen Probanden getestet.

Bei Versuch 1 erhielten die Probanden im Abstand von 1 Woche zunächst 0,5, dann 1,0 und schließlich 2,0 mg/kg KG appliziert.

Versuch 2 war eine cross-over-study bei der Sisomicin und Gentamicin im Abstand von 13 Tagen injiziert wurde, wobei die Reihenfolge der Präparate durch Zufallszahlen randomisiert war. Die Versuchspersonen wußten nicht, welches der Mittel sie jeweils erhielten.

Die intraglutealen Injektionen wurden in jedem Fall gut vertragen.

Es konnten keinerlei lokale Reaktionen objektiviert werden.

Bei Versuch 1 wurden nach 0,5 mg/kg keine subjektiven Beschwerden angegeben, nach 1,0 mg/kg klagte 1 Proband über leichte Schmerzen, nach 2,0 mg/kg 3 Personen über ein Spannungsgefühl im Glutealbereich.

Bei der cross-over-study spürten nach Sisomicin 9, nach Gentamicin 8 Probanden keine Beschwerden. Die übrigen 5 bzw. 6 Personen berichteten von leichten Lokalbeschwerden im Sitzen oder beim Gehen, die nach Sisomicin etwas länger anhielten. 4 Probanden sahen keinen Unterschied in der Verträglichkeit, 5 hielten Sisomicin und 5 Gentamicin für besser verträglich.

Allergische Erscheinungen oder andere Allgemeinreaktionen traten nicht auf. Die klinischen Kontrolluntersuchungen gaben keine Abweichungen im Vergleich zu den Ausgangsbefunden.

Die Vestibularisfunktion wurde fortlaufend anhand des Nystagmus und des Romberg-Tests geprüft. Ein vorübergehender Nystagmus wurde bei Versuch 1 nach Gabe von 2,0 mg/kg Sisomicin an zwei Versuchspersonen, bei Versuch 2 nach 1,0 mg/kg Gentamicin an einer Person festgestellt. Der Romberg-Test war lediglich bei einem Probanden nach 1,0 mg/kg Sisomicin kurzzeitig positiv.

Subjektiv wurden bei beiden Versuchen von je einer Person uncharakteristische Beschwerden und von zwei Personen (Versuch 1) leichter Schwindel angegeben.

Blutdruck und Puls wurden bei der ersten Prüfung fortlaufend kontrolliert und wiesen keine bemerkenswerten Schwankungen auf. Nur bei zwei Probanden kam es 8 Stunden nach der Injektion von 2,0 mg/kg zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks: von 130/75 (bzw. 130/65) auf 100/70, wobei jedoch die Zusammenhangsfrage ungeklärt bleibt.

Die Körpertemperaturen wurden durch die Präparate nicht beeinflusst. EKG-, EEG- und Audiometrieuntersuchungen ließen keinen Einfluß der Prüfsubstanzen erkennen.

Die mikrobiologischen Untersuchungen zur Pharmakokinetik zeigten bei beiden Versuchen, daß Spitzenspiegel für Sisomicin im Serum 30 Minuten nach i.m. Injektion erreicht werden. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen bei Versuch 1, die parallel bei Bayer und bei der Schering Corp. Bloomfield / USA untersucht wurden, ergaben:

Dosis (mg/kg)	Zeitpunkt	mcg/ml (Bayer)	mcg/ml (Schering)
0,5	30 min.	2,0	2,3
1,0		5,0	5,0
2,0		8,0	8,6
0,5	8 Std.	<0,1	0,15
1,0		0,15	0,32
2,0		0,74	0,81

Die cross-over-study ergab im Mittel höhere Serumkonzentrationen für Sisomicin als für Gentamicin. Sie betrugen 30 min. nach Injektion für Sisomicin 4,5 mcg/ml, für Gentamicin 4,2 mcg/ml. Nach 6 und 8 Std. waren die Serumspiegel von Sisomicin signifikant höher (etwa 47 % bzw. 20 %) als die von Gentamicin.

Versuch 1 zeigte, daß die Harnausscheidung nach 0,5 mg/kg Sisomicin in 24 Stunden bereits mehr als 50 % betrug und daß eine Woche nach Injektion noch Sisomicin im Urin nachweisbar war.

Beim Vergleichstest konnte festgestellt werden, daß während der ersten Urinsammelperiode (0 - 4 Std.) wesentlich weniger Sisomicin als Gentamicin, empirisch 56 gegenüber 68 %, ausgeschieden wurde. In den folgenden Sammelperioden (4 - 8 Std. und 8 - 24 Std.) lag die Sisomicinausscheidung geringfügig über der von Gentamicin. Innerhalb von 24 Stunden wurden insgesamt 80 % der verabreichten Sisomicin - und 85,6 % der Gentamicindosis im Harn ausgeschieden.

Die Compartmentanalyse ergab, daß die signifikanten Unterschiede der Serumspiegel auf einer etwas geringeren Ausscheidungsrate des Sisomicin im Vergleich zu der des Gentamicin beruhen. Sisomicin wurde pro Stunde zu $35 \pm 1\%$, Gentamicin zu $39 \pm 2\%$ eliminiert.

Übereinstimmend mit der ersten pharmakokinetischen Studie der Bayer AG konnte in unseren Versuchen festgestellt werden, daß einmalige Applikation von Sisomicin (bis zu 2,0 mg/kg) keinerlei allergische oder sonstige Allgemeinreaktionen hervorrufen und daß im Vergleich zu Gentamicin keine wesentlichen Unterschiede in der Verträglichkeit bestehen.

Kreislaufverhalten, Körpertemperatur, EKG, EEG, und Audiogramm werden bei diesen Dosierungen nicht negativ beeinflusst.

Hämatologische- sowie biochemische Serum- und Urinuntersuchungen, die Gegenstand der Dissertation meines Kollegen W. Goldmann sind, ließen keine Schädigung von Leber, Niere oder eines anderen Organs erkennen.

G L i t e r a t u r
=====

1. Weinstein, M. J.,
J. A. Marquez,
R. T. Testa,
G. H. Wagman,
E. M. Oden,
J. A. Waitz: Antibiotic 6640, a new Micromonospora -
produced aminoglycosid antibiotic.
J. Antibiotics 23, 551 - 554 (1970).
2. Crowe C. C.,
E. Sanders: Sisomicin: Evaluation in vitro and comparison
with Gentamicin and Tobramicin.
Antimicrobial agents and chemotherapy,
24 - 28, (Jan. 1973)
3. Waitz, J. A.
E. L. Moss Jr.,
E. M. Oden,
M. J. Weinstein: Biological studies with Antibiotik 6640,
a new broad-spectrum aminoglycosid-anti-
biotic.
J. Antibiotics 11, 559 - 565 (1970)
4. Waitz J. A.,
E. L. Moss Jr.,
E. G. Drube,
M. J. Weinstein: Comparative activity of Sisomicin, Gentamicin,
Kanamicin and Tobramicin.
Schering-Corp., Bloomfield, New Jersey
(Aug. 1972)
5. Gruenwaldt G.,
M. Scheer: Schbay 13 475 (Sisomicin):
Pharmakokinetische Untersuchungen und Verträglichkeitsprüfungen am Menschen.
Bayer AG, Pharmabericht 3459 (1972)
6. Black J.,
B. Calesnick,
W. Williams,
M. J. Weinstein: Pharmacology of Gentamicin a new broad-
spectrum - antibiotic.
Antimicrobial agents and chemotherapy,
138 - 147, (1963)

7. Fischer,
Yates, Randomisierungstabelle nach Fischer and
Yates, Seite 128, 4. Zeile, 4. Spalte.
8. Atkins, G. L., Multicompartment models for biological
systems.
Methuen & Co. Ltd., London, (1969)
9. Westlake, W. J. Problems associated with analysis of pharma-
cokinetic models.
J. Pharmac. Sci. 60 No. 6, 882 - 885 (1971)
10. Koeppe F. Die Verwendung eines Digitalrechners zur -
D. Höffler Entwicklung von Dosierungsempfehlungen für
eine Therapie mit Antibiotika "
Arzneimittel-Forsch. 22 No. 2, 311 - 319 (1972)

Lebenslauf

Am 25. November 1948 wurde ich, Werner Friedrich Kriener, als vierter Sohn des Sparkassenbeamten Josef Kriener und seiner Frau Margarethe in Dingolfing geboren.

Im September 1955 trat ich in die örtliche Volksschule ein, von der ich 1959 in das Gymnasium Dingolfing überwechselte. Im Jahre 1968 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Oktober des selben Jahres begann ich an der Universität München das Studium der Humanmedizin. Dort legte ich 1969 die naturwissenschaftliche und 1971 die ärztliche Vorprüfung ab.

Während des klinischen Studiums machte ich an der Anaesthesieabteilung der Universitätspoliklinik München die Untersuchungen zu meiner Dissertation, und famulierte in München und in Dingolfing. Im Dezember 1974 bestand ich an der Universität München die ärztliche Prüfung.

Bis zum Oktober 1975 arbeitete ich an der Vollendung meiner Doktorarbeit.

